

610.5

G2

日本癌学会及財団法人癌研究会発行

UNIVERSITY
OF MICHIGAN

NOV 7 1952

✓ MEDICAL
LIBRARY

癌

“G A N N”

THE JAPANESE JOURNAL OF CANCER
RESEARCH

Founded by K. YAMAGIWA and Continued by M. NAGAYO

Vol. 43, Nos. 2, 3

September, 1952

Published By

THE JAPANESE CANCER ASSOCIATION AND
THE JAPANESE FOUNDATION FOR CANCER RESEARCH

17, 2-Chome, Ginza Higashi, Chuo-ku, Tokyo, Japan

Subscription Price for Foreign Countries \$3.00 per Volume Post Free

日 本 癌 学 会

会 長： 森 茂樹

副会長： 鈴江 愼

幹 事： 木村哲二

森 茂樹

大島福造

吉田富三

木下良順

中原和郎(編輯)

武田勝男

岸 三二

岡 治道

滝沢延次郎

久留 勝

太田邦夫(庶務)

田崎勇三(会計)

財 団 法 人 癌 研 究 会

会頭, 理事長： 塩田広重

理事： 宮川米次

澁沢敬三

田宮猛雄

監事： 今村繁三

中原和郎

塩原又策

田崎勇三

三井高維

西野忠次郎

塩田広重

山本留次

森村市左衛門

坂口康藏

杉山金太郎

佐々木隆興

高木喜寛

癌 研 究 所 長： 中原和郎

附 属 病 院 長： 塩田広重

附属病院副院長： 田崎勇三

THE JAPANESE CANCER ASSOCIATION

President: Shigeki Mori

Vice-President: Kitasu Suzue

Executive Committee:

Sanji Kishi

Waro Nakahara (Editor)

Fukuzo Oshima

Yuzo Tazaki (Treasurer)

Tetsuji Kimura

Masaru Kuru

Harumichi Oka

Katsuo Takeda

Tomizo Yoshida

Ryojun Kinoshita

Shigeki Mori

Kunio Oota (Secretary)

Nobujiro Takizawa

THE JAPANESE FOUNDATION FOR CANCER RESEARCH

President and Chairman of the Board of Directors: Hiroshige Shiota

Board of Directors: Yoneji Miyagawa

Chujiro Nishino

Keizo Shibusawa

Kintaro Sugiyama

Yuzo Tazaki

Kozo Sakaguchi

Matasaku Shiobara

Yoshihiro Takaki

Tomeji Yamamoto

Waro Nakahara

Takaoki Sasaki

Hiroshige Shiota

Takeo Tamiya

Board of Trustees: Shigezo Imamura

Ichizaemon Morimura

Takatsumi Mitsui

Director of Cancer Institute: Waro Nakahara

Director of Hospital: Hiroshige Shiota

Vice-Director of Hospital: Yuzo Tazaki

CONTENTS

Proceedings of the 11th General Meeting of the Japanese Cancer Association.

1. T. Yasuda: Histochemical study of Yoshida sarcoma.....	64
2. T. Aoki, G. Ooneda, N. Mochizuki, K. Katami: Histochemical studies on the cancer tissues. (1st report).	65
3. Y. Fukui, M. Sugiishi, H. Terada: Study on the phosphorus turnover of Yoshida's sarcoma cells with the aid of radioactive phosphorus (P^{32})....	68
4. M. Araki, T. Yonezawa, S. Chin, M. Kuga, N. Shimada, S. Imagi, Y. Ochiai: Investigation of phosphorus metabolism of Yoshida sarcoma with the aid of P^{32} . (1st report).	69
5. H. Yamashita, I. Kuramitsu, T. Akiyama: On the study of phosphorous fraction of transplanted malignant tumor of mice.	72
6. M. Araki, S. Chin, J. Minowada, H. Okada: On the free amino acids of Yoshida sarcoma.	73
7. T. Yoshida, Y. Kumahara, D. Fujita, T. Fukumoto: Polarographic studies of serum protein in cancer.	75
8. H. Yamaguchi, M. Nishimoto, Y. Tanaka, G. Ichihara, Y. Tokita, N. Terashita: Studies on serum protein of cancer patients. (IInd report)...	78
9. S. Kishi, K. Haruno: Preliminary note on the liver-asparaginase in the course of liver cancer production of rats fed azo dye.	79
10. A. Masukawa: Comparative studies on three protein fractions of gastric cancer and gastric mucosa.	81
11. K. Yunoki: On the effects of Yoshida sarcoma on blood picture, blood and liver catalase activity in mice.	83
12. K. Mori, S. Momoki: Catalase studies on the liver of rats in the course of liver cancer production.	85
13. R. Iguchi: Study of catalase in cancer (especially stomach cancer).....	86
14. S. Shiba, S. Kimoto, O. Tsuji: Measurement of the " β -glucuronidase" activity in the body fluid, especially gastric juice.	87
15. H. Kobayashi: On catalase activity of the lymphnode with cancer metastasis.	88
16. K. Masubuchi, K. Hatakeyama, M. Umeda: On the aëmic function of the vaginal discharge of the cervical carcinoma to the rabbit. 1st report: Reduction of the red blood cell count.	89
17. T. Yoshida: The influence of some cancer-toxines in the urine of can- cerous patients upon the acid-phosphatase activity in the mouse liver. ...	92
18. H. Sato, K. Yunoki, Y. Seguchi: Verification of cancer toxin in urine. ...	94

19. K. Shiina, E. Yoshida: On the influence of the animal liver esterase activity of urine of patients with malignant tumor.	95
20. F. Fukuoka, W. Nakahara: Toxohormone and thymus involution in tumor bearing animals.	97
21. M. Matsubara, T. Murata: A new serological test for cancer.	98
22. S. Okubo, S. Kasai, I. Yamada, K. Uetake: On the significance of immunological reactions of rat sera immunized against ascites tumor of rats.	100
23. J. Kakehashi: On the influence of rabbit serum immunized by urinary extract of sarcoma patients upon Yoshida sarcoma.	102
24. Y. Hamazaki, J. Sato, T. Aoki, I. Murakami; T. Sasaki, M. Takahashi, K. Ogawa, H. Sato, T. Taneyama: Studies on the neoplastic proliferation of serous cells of animals inoculated with virus HST.	103
25. Y. Kaziyama, I. Murakami: Researches on the second factor of Yoshida tumor.	106
26. K. Okuyama: Agent of Yoshida type ascites sarcoma.	108
27. Y. Tsubura, Y. Akamatsu: Further studies on the segregation of high mammary cancer strain of mice and characteristics of tumor transplantability.	109
28. S. Asano: Effect of placenta hydrolysate on p-dimethylaminoazobenzene carcinogenesis and toxicity of this dye.	112
29. I. Taki, K. Kawai, F. Uemura, H. Kitamura, Y. Sayama: Pathologic changes of the livers in rats fed thioacetamide and p-dimethylaminoazobenzene.	116
30. K. Kawai, I. Taki, F. Uemura, Y. Sayama, H. Kitamura: The effect of the blockade of the reticulo-endothelial system of rats on the cancer production by p-dimethylaminoazobenzene. (1)	119
31. M. Umeda: Experimental production of sarcoma in rats by injections of Rhodamine B. First report.	120
32. T. Kawamura: Experimental studies on testicular tumors. (Preliminary report I).	122
33. O. Midorikawa, R. Tomita, O. Hiraoka: Tumor and internal secretion. (1).	124
34. T. Yoshida, H. Sato, T. Aruji: Experimental production of the ascites hepatoma.	128
35. I. Usubuchi, S. Oohoshi, I. Iida, T. Koseki: A new strain of ascites sarcoma (Hirosaki-strain) similar to the Yoshida sarcoma (continued). ...	130
36. K. Takeda, M. Aizawa, T. Imamura, S. Sasage, K. Matsumoto, S. Kanehira: On the nature of a new ascites tumor of rat (Takeda) and its relation to ascites sarcoma of Yoshida, MTK 1-2 and Hirosaki types. ...	132
37. O. Honjo, Y. Tagashira, S. Amano: Leukemic picture produced by	

transplantation of Yoshida sarcoma.	136
38. M. Kuru: On precancerous conditions.	137
39. T. Yasuda, H. Kijima: Change of omentum in Yoshida sarcoma (II report).	146
40. J. Goto: Studies on susceptibility (diatheses) of mice to transplantable tumor.	148
41. N. Takizawa, H. Ito, T. Uekusa, T. Shimada: Influence of the heterotransplantation on the production of sarcoma.	150
42. N. Takizawa, M. Ota, T. Uekusa: Influence of chemical substances on the transplantation of the malignant tumor. (Report I)	151
43. Z. Tamura: On the heterologous transprantation of malignant tumors into the anterior chambers.	153
44. T. Fujinami, S. Moriwaki, H. Hashimoto: On cultivation of human skin cancer in vitro.	155
45. T. Tanaka; Cytological study of the azo dye hepatoma of rat through the course of its development.	156
46. I. Hirono: Cytological study on the cycle of the morphological changes of Yoshida sarcoma cells in intraperitoneal transplantation.	159
47. K. Kano, S. Makino: A preliminary study on the chromosomes of the Hirosaki sarcoma.	161
48. H. Yamashita, M. Suzuki, J. Fujita, F. Kinoshita: Experimental studies on the treatment of malignant tumors with colloidal radioactive substances.	163
49. S. Makino, T. Tanaka: Preliminary experiments of growth inhibition by podophylin in the ascites-tumor of rats.	164
50. T. Rokujo: Screening test of the chemical compounds which inhibit Yoshida sarcoma. (IV) With special reference to the action of the iron compounds against Yoshida sarcoma.	166
51. S. Tanaka, T. Shimizu, M. Koike, H. Shimizu, F. Isogai: Enzymatical studies on some anticarcinogens.	168
52. S. Tasaka, Y. Tomizuka, J. Nitta, S. Shikama, Y. Kazato, A. Otani, T. Tamaki: Clinical studies on nitrogen mustard N-oxide.	169
53. M. Ishidate, Y. Sakurai, T. Yoshida, H. Sato, K. Kobayashi: Experimental studies on chemotherapy of malignant growth employing Yoshida sarcoma animals. (III) The effect of N-oxide derivatives of nitrogen mustards.	171
54. S. Katsunuma: Clinical application to cancer chemotherapy of nitrogen-mustard N-oxide.	174
55. K. Otsuki, Y. Iwai: About the treatment of malignant tumor by nitrogen-mustard N-oxide [methyl-bis (β -chloroethyl)-amine-N-oxide hydrochloride].	175

56. M. Yosizaki: The effect of lacca japonica of Yoshida sarcoma.	177
57. S. Watari, H. Watari: On a new anti-cancer substance.	178
58. R. Sato: Complete inhibition of the growth of the Yoshida sarcoma. ...	180
59. G. Unno, S. Takeda: Cytologic studies on malignant tumor. About adenocarcinoma.	181
60. K. Osaki: Cytological studies on reticulosarcoma. (Report II.).....	182
61. Y. Tokoro, T. Zushi: Systematization of the patho-histology of the diffuse brain tumors.	184
62. Y. Taniuchi: On the so-called endothelioma of the oral cavity and salivary gland.	186
63. Y. Shimada, K. Oota: On histogenesis of the so-called "mixed tumor" of the salivary glands.	188
64. S. Shiba, K. Kushima, T. Baba: Studies on the maxillary tumors. (Second report).	191
65. T. Kimura, R. Kimura: Comparisons of histological features of giant cell tumor of the bone and haemangioma.	195
66. B. Blackschafer, S. Kambe: Seminoma, dysgerminoma and related tumors.	196
67. R. Yoneda: Classification of testicular tumor.	198
68. M. Morooka: Argyrophil fibers in gastric cancer.	200
69. T. Imai, S. Kubota: Growth of stomach cancer and isoelectric point of cancer cells.	201
70. M. Hori: A study on the determination of gastric resection line at the operation of gastric cancer.	203
71. T. Murakami: Percentage of ulcerocancer in the small pyloric cancers. ...	206
72. T. Murakami, S. Nakamura, T. Suzuki: On the histogenesis of gastric cancer based on observations on cancer of mucosa. (The 2nd report)...208	
73. K. Oota, M. Tanaka: Colliding carcinomas of the stomach. (A con- sideration of histogenesis of a single malignant tumor in general).	210
74. K. Muto, Y. Yamada, S. Umemura, T. Aoki, T. Murota: On the behaviour of basement membrane in cancer of uterus.	213
75. S. Usuda: On the histogenesis of cancer of the portio vaginalis uteri. ...	215
76. S. Kawanago: About the difference between precancer and cancer depending on the histo-cytologic view.	218
77. K. Masubuchi, Y. Tenjin: On the urinary tract changes by the cancer of the cervix uteri.	219
78. A. Sugimoto, K. Doi, M. Hirayama, S. Ishiguro: Histochemical studies on nucleic acids of various tumor tissues.	221
79. T. Asano: On the fat substance of Yoshida sarcoma cells.	223
80. T. Yasuda, A. Sugimoto: Histochemical studies on phosphatases and nucleic acids of Yoshida sarcoma cells, especially after X-ray radiation....	225

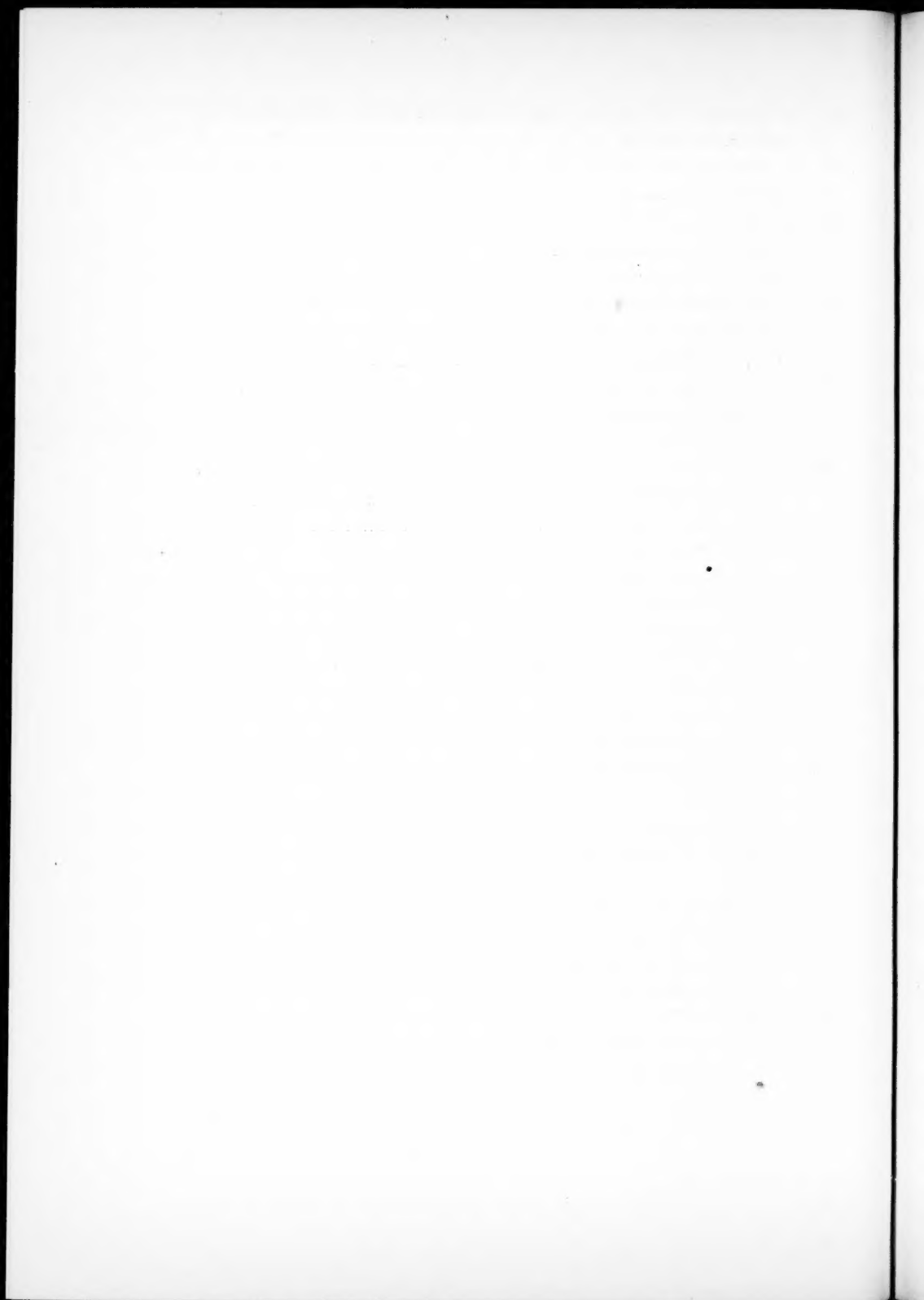
81. M. Tobioaka, K. Ueoka: Nucleic acid metabolism during the development of Yoshida sarcoma.	227
82. J. Kamahora, H. Terashima, T. Senoo: Further studies on the respiration and glycolysis of Yoshida sarcoma.	228
83. M. Araki, M. Fujita, M. Ebihara: The amount of potassium and its significance in the tumor tissue.	230
84. K. Mori, S. Kawai, Y. Sigeta: The determination of iron content in the liver of rats in the course of liver cancer production.	232
85. G. Seya: An improved procedure of Seya's cancer reaction with some considerations to its essentials. (II Report).	233
86. A. Fuchigami, M. Umeda, K. Warabioka: Seya's plasma reaction for cancer.	235
87. H. Satoh: Hereditary observations on the susceptibility of rats to the Yoshida sarcoma. (II)	237
88. A. Atsumi, K. Hosokawa: Inherent and acquired resistance of mice against Yoshida sarcoma cells.	240
89. K. Kaziwara: Complete and incomplete regression of the Yoshida sarcoma and their relations to hereditary constitution of rats.	242
90. S. Sakai: On the immunological studies of Yoshida sarcoma.	245
91. T. Tozawa, H. Abe, H. Hosokawa, S. Kasai: On the changes of cytotoxic and immunological effects of immune rabbit sera against Yoshida sarcoma or normal rat tissues absorbed with normal or sarcoma tissues.	246
92. T. Motoyama, T. Tozawa, M. Aizawa, T. Imamura: Therapeutic effect upon Yoshida sarcoma of immune sera against Yoshida sarcoma of rabbit absorbed with several methods.	248
93. M. Yoshio, T. Motoyama, M. Aizawa: Studies on the therapy of Yoshida sarcoma with chemicals and those combined with immune sera ...	250
94. Y. Hamazaki, J. Sato, H. Tani, H. Nakatsuka, I. Ariki, T. Omori, H. Sato, K. Miyake: Virological studies on virus HST.	251
95. Y. Hamazaki, T. Sasaki, R. Kondo, H. Fushimi, M. Shiraishi, T. Omori: On the neoplastic growth of lungs of mice inoculated with virus HST.	253
96. H. Sato, T. Aruji: Studies on the ascites hepatoma.	254
97. J. Kamahora, H. Matsuo: Rat carcinoma induced by feeding N-acetyl-2-aminofluorene.	257
98. K. Nakamura: Leukemia-like changes in mice fed amino-azo dyes.	259
99. F. Watanabe: Experimental growth of a fibroma-like tumor on the rabbit ear by the inoculation of suspension of transplantable myxomatous chicken fibroma.	261
100. A. Kaise: Six cases of mamma carcinoma in mice.	263

101. K. Oota: An epidemic occurrence of tumor-like hyperplasia of epidermis in a species of fish, <i>Acanthagobius flavimanus</i> . (I)	264
102. K. Hosokawa: Transplantation of the ascites hepatoma with a single "island".	266
103. H. Satoh: Studies on the transplantability of the Yoshida sarcoma and the ascites hepatoma in rats of the Wistar strain.	267
104. H. Satoh, K. Kaziwara: On the heteroplastic transplantation of the ascites hepatoma of rats into mice.	269
105. H. Satoh: Studies on simultaneous mix-transplantation of two kinds of tumors: The Yoshida sarcoma and the ascites hepatoma of rats. ...	270
106. H. Satoh, K. Kobayashi: Studies on the resistance of rat against the transprantation of the Yoshida sarcoma and the ascites hepatoma. (I)...	272
107. K. Hosokawa: Further research on transplantation of the Yoshida sarcoma with a single cell. (3) Subcutaneous transplantation.	274
108. K. Kaziwara, H. Isaka, T. Sakai: On the transplantation rate of the Yoshida sarcoma intraperitoneally transplanted. Some technical aspects on the successive transplantation.	276
109. K. Kanzaki: Transplantation of the Yoshida sarcoma and the ascites hepatoma into the blood through the left ventricle of the heart.	278
110. T. Miyamoto: Several pathological considerations of the study on Yoshida sarcoma.	279
111. T. Yasuda, Y. Hasegawa, H. Kijima: Extirpation studies of subcutaneous Yoshida sarcoma.	281
112. A. Atsumi, H. Satoh; On the heteroplastic transplantation of the Yoshida sarcoma into mice. (Results of successive transplantations in mice.)	283
113. T. Fujinami, S. Moriwaki: On cultivation of Yoshida sarcoma in vitro. ...	284
114. H. Ito, F. Kishizawa: The experimental study on the spontaneous mammary cancer of the mouse.	285
115. H. Isaka: Compound inoculation of p-toluylendiamine sarcoma and Yoshida sarcoma.	287
116. M. Umeda, M. Tanaka: On combined transplantation of malignant tumors (carcinoma and sarcoma of mice): A contribution to the problem of carcino-sarcoma.	288
117. H. Isaka: Successive transplantations of p-toluylendiamine sarcoma.	290
118. M. Kawahara: On the transplantation of transplantable animal tumors into the hard tissues. (1st Report)	292
119. F. Oshima, S. Ito, F. Kanemaki, M. Tsuzuki: On the heterologous implantation of chicken sarcoma. (3rd report).	294
120. T. Chiba: On the reaction by transplantation of chicken sarcoma tissue into several organs.	296

121. K. Takahashi: The glycogen and its significance of Yoshida sarcoma cells.	298
122. H. Sato, A. Atsumi: On the multinucleate cells in the Yoshida sarcoma....	300
123. S. Makino, H. Nakahara: Observations on cell division in living tumor cells of ascites-sarcoma of rats.	302
124. H. Sato, A. Atsumi, H. Satoh, K. Nakamura: Time necessary for the completion of a mitosis in the Yoshida sarcoma cell. (Mathematically estimated value and actually measured value).	303
125. T. Yasuda, Y. Amaro: Studies on the Golgi apparatus of Yoshida sarcoma especially on ascites.	306
126. C. Yokoyama: On the cells of chickensarcoma.	307
127. M. Nishimoto, N. Terashita, T. Yoshikawa: Statistical observation on cancer patient.	309
128. Y. Koyama, Y. Takemasa: Clinical studies on the treatment of malignant growth.	313
129. S. Tasaka, Y. Tomizuka, S. Shikama, T. Omi, Y. Kazato, J. Nitta, Y. Tsuchiya, A. Otani, M. Utiyama, T. Tamaki: Experimental studies on nitrogen-mustard N-oxide.	314
130. S. Miyazima: 6 cases of pulmonary cancer, treated with nitrogen mustard.	316
131. K. Murakami, N. Hashimoto, M. Tashiro: A dissected case of lympho-sarcomatosis treated by XA-2	318
132. S. Takikawa, S. Yoshida, Y. Saruhashi: Survival time of Yoshida sarcoma rats treated with various chemotherapeutic agents.	319
133. K. Kaziwara, K. Kobayashi: On the minimal effective dose of nitrogen mustard N-oxide (MBAO) on the Yoshida sarcoma.	322
134. K. Kobayashi: Details of inhibiting effect of the nitrogen mustard N-oxide (MBAO) upon the Yoshida sarcoma.	324
135. K. Kanzaki: Inhibiting effects of various compounds upon small number of Yoshida sarcoma cells.	326
136. K. Kaziwara: On the inhibitory effect of nitrogen mustard N-oxide (MBAO) upon subcutaneous solid tumors of the Yoshida sarcoma.	328
137. M. Sibata, Y. Sibata: The change of vitamin C content of Yoshida sarcoma due to X-ray irradiation and nitrogen mustard.	331
138. S. Tasaka, M. Uchiyama, S. Shikama: Studies on tumortemperature. ...	333
139. H. Sato, T. Aruji, K. Kaziwara: On inhibitory effects of nitrogen mustard N-oxide (MBAO)* upon the ascites hepatoma.	336
140. T. Fukushima: A new hypothesis concerning unknown active agents of certain cancer inhibiting substance reported in the literature.	338
141. T. Yaguchi: On the influence of ultrasonic wave on the Yoshida sarcoma cell.	340

142. G. Iwaki, K. Ueki, M. Watanabe: 6 cases of hemangioblastomas of the cerebellum.	342
143. N. Matsuoka, R. Shinozuka, K. Yoneda: An autopsy case of malignant endothelioma of the meninges.	344
144. T. Shozawa: Meningioma with metastasis to liver and lymph nodes.....	345
145. I. Momoi, K. Ueki, O. Kubota: Two autopsy-cases of metastatic braintumors.	347
146. T. Hamanaka, M. Kaneda: General aspects of so-called tuberkuloma of the brain	349
147. T. Yonezawa: A case of von Recklinghausen's disease which assumed the shape of sarcoma.	351
148. N. Noguchi, J. Ide, T. Takei: An autopsy case of malignant chordoma.....	352
149. M. Tanaka: An autopsy case of metastasizing mediastinal medullo-epithelioma.	354
150. S. Imagi: A case of sympathicoblastoma from truncus sympathicus dextra.	356
151. S. Yasojima, T. Yoshii: An autopsy case of neuroblastoma of adrenal medulla.	358
152. R. Nishi-i, G. Takemura: An autopsy case of pheochromocytoma of adrenal medulla.....	359
153. T. Ootani, G. Ishikawa: Clinico-pathological study of the oral cancer. (1st report).	361
154. M. Oka: A case of congenital accesory stomach.	363
155. K. Oota, M. Tanaka: On the mechanism of regeneration of the gastric mucosa, especially of reparation of the metaplastic epithelium.	365
156. K. Oota, M. Tanaka: Histological types of gastric carcinomas and their topographical incidence.	367
157. F. Mimura: About the so-called mucinous degeneration of stomach cancer cell.	370
158. Y. Daito: On spread of carcinomcells into the nerve of the stomach.....	372
159. S. Iijima: An autopsy case of myosarcoma of the stomach.	374
160. S. Fujita, T. Okuyama: An autopsy case of gastric sarcoma.	375
161. S. Nagahara: An autopsy case of polymorphcellular-carcinoma of the tail of the pancreas.	377
162. Y. Daito, I. Oba: Two autopsy cases of hepatoma in babyhood.	378
163. S. Yui, S. Sakamoto: On thymic tumor: A review of literature and a report of two cases.	380
164. M. Yamada, K. Ando: Primary thymoma of the neck. Report of a case with autopsy.	383
165. H. Sato, K. Nakamura, M. Kanno, S. Ishikawa: An autopsy case of reticulosarcoma accompanied with tumor ascites.	385

166. A. Yamada: An autopsy case of Hodgkin's granuloma combined with neoplastic features.	386
167. T. Himeno: An autopsy case of adenocarcinoma of the thyroid with extensive metastasis into the abdominal cavity.	388
168. K. Masubuchi, K. Oota, T. Hoshino, M. Hori, J. Yanagihara, M. Tanaka, K. Hatakeyama, Y. Tenjin, K. Matsuo: Two cases of Krukenberg's tumor originating from the breast cancer.	390
169. K. Masubuchi, Y. Tenjin, K. Hatakeyama, J. Yanagihara, K. Oota, M. Tanaka: On the primary carcinoma of the fallopian tube. A case report.	393
170. H. Hajikano: A case of malignant melanoma of vaginal wall.	395
171. S. Akagi: One autopsy case of primary leiomyosarcoma of the urinary bladder.	397
172. K. Kyu, G. Seya, T. Yoshioka: An autopsy case of malign papillomatosis in urinary system of one side. (Kidney, renal pelvis, ureters and urinary bladder).	398
173. C. Goto: Two cases of rhabdomyoblastoma.	400
174. T. Nagayo, H. Ushijima: An autopsy case of liposarcoma.	402
175. T. Kikuchi, I. Kai: Metastasis of liver originating from the myoblasten sarcoma in the uterus and in the small intestine.	403
176. M. Sasaki: A case of double carcinoma.	405
177. Y. Nishiyama, K. Fujii: An autopsy case of triple tumor.	407
178. T. Watanabe: An autopsy case of retroperitoneal tumor with multiple cutaneous metastasis.	408
179. K. Okano, M. Yoshinaga, T. Suehiro, Y. Murano, K. Naka: Erythroblastic and myeloblastic reaction of bone marrow following the bone metastasis of gastric cancer.	410
180. M. Naito, F. Matsubayashi: A case of primary mixed tumour of the liver.	411
181. S. Takamine, M. Kono, S. Yamamoto, M. Nomura: A case of retroperitoneal teratoma.	413
182. Wi-Cha Chen, N. Tanaka: On the mixed tumor of the mediastinum with malignant hyperplasia.	415
183. T. H. Yoshida: A histological study on the spontaneous tumors occurring in inbred mice, with remarks on two new strains of the transplantable tumor.	417



目次

第 11 回 日本癌学会総会記事

1. 安田常雄：吉田肉腫の組織化学	64
2. 青木貞章，大根田玄寿，望月 昇，片見憲二：癌組織の組織化学的研究 (第一報)	65
3. 福井良久，杉石正司，寺田裕迪： P^{32} による吉田肉腫細胞の磷交替の研究	68
4. 荒木正哉，米沢 猛，陳 震東，久我正己，島田信男，今木重雄，落合彦人： P^{32} を用いた吉田肉腫の磷代謝の研究	69
5. 山下久雄，倉光一郎，秋山武知：移植悪性腫瘍の磷分屑について	72
6. 荒木正哉，陳 震東，箕和田潤，岡田 尚：吉田肉腫の遊離アミノ酸について	73
7. 吉田常雄，熊原雄一，藤田伝太郎，福本哲也：癌血清蛋白の「ボーラログ ラフ」の研究	75
8. 山口 寿，西本 実，田中勇一，市原 玄，鶴田吉房，寺下梢治：癌患者 血清蛋白について (第 2 報)	78
9. 岸 三二，春野勝彦：アゾ色素投与による白鼠肝癌生成過程における肝ア スバラギナーゼについて (予報)	79
10. 益川 東：胃癌及び胃粘膜の三蛋白分屑における化学的並に生物学的比較研究	81
11. 柚木一雄：吉田肉腫の廿日鼠血液像，血液及び肝臓カタラーゼに及ぼす影響	83
12. 森 和雄，百木せい子：肝癌生成過程における白鼠の肝カタラーゼ	85
13. 井口良治：癌 (特に胃癌) における「カタラーゼ」の研究	86
14. 芝 茂，木本静広，辻 治：体液内殊に胃液 β -Glucuronidase activity の測定	87
15. 小林秀夫：癌転移リンパ節のカタラーゼについて	88
16. 増淵一正，畠山耕吉，梅田真男：子宮頸癌患者帯下の家兔催貧血作用につ いて 第一報 赤血球数減少作用	89
17. 吉田長平：尿中癌腫毒のマウス肝酸性磷酸酵素に及ぼす影響	92
18. 佐藤八郎，柚木一雄，瀬口康朗：尿中癌毒素の証明	94
19. 椎名国綱，吉田英治：悪性腫瘍患者尿の動物肝エステラーゼ活性度に及ぼ す影響	95
20. 福岡文子，中原和郎：トキソホルモンと担癌動物における胸腺退縮	97
21. 松原正香，村田友常：新しい癌血清反応	98

22. 大久保進, 笠井 冲, 山田 功, 植竹公重 : 腹水腫瘍免疫血清による血清 免疫反応とその意義	100
23. 梯 二郎 : 肉腫尿エキスを免疫家兎血清の吉田肉腫に対する作用について	102
24. 浜崎幸雄, 佐藤二郎, 青木 徹, 村上育郎, 佐々木俊夫, 高橋正文, 小川勝 士, 佐藤 博, 種山多門 : Virus HST. 接種による鉅膜細胞の増殖につ いて	103
25. 梶山 豊, 村上育郎 : 吉田腫瘍第二因子の探求	106
26. 奥山一也 : 吉田型腹水肉腫病原の研究	108
27. 蝶良義彦, 赤松保之 : 乳癌好発系ハツカネズミの分離及び癌組織の移植特 異性について	109
28. 浅野 定 : p-Dimethylaminoazobenzene による肝癌発生に対する人胎 盤絨毛組織水解物の影響及びこの実験における色素の毒性について	112
29. 滝 一郎, 川井一男, 植村富士男, 北村 旦, 猿山義男 : チオアセトアミ ドおよびバターイエローをあたえたダイコクネズミの肝臓の組織学的変化	116
30. 川井一男, 滝 一郎, 植村富士男, 猿山義男, 北村 旦 : バターイエロー 肝癌発生におよぼす網内系閉塞の影響について	119
31. 梅田真男 : Rhodamine B によるラッテ肉腫の実験的成生 (第一報)	120
32. 川村民次郎 : 雲丸腫瘍の実験的研究 (第一回予報)	122
33. 翠川 修, 富田隆介, 平岡 治 : 腫瘍と内分泌 (第一報)	124
34. 吉田富三, 佐藤春郎, 有路智彦 : 腹水肝癌の実験的生成	128
35. 白淵 勇, 大星章一, 飯田俊徳, 小関哲夫 : 吉田肉腫に類似せる新腹水肉 腫 (弘前系) に関する研究 (続報)	130
36. 武田勝男, 相沢 幹, 今村哲二, 棒 五月, 松本勝男, 兼平信一 : 白鼠の 新腹水腫瘍 (武田) の性状と従来の腹水腫瘍 (吉田, MTK 1, 2, 弘前) と の関係	132
37. 本城 治, 田頭勇作, 天野重安 : 吉田肉腫移植による白血病像について (第三報)	136
38. 久留 勝 : 前癌状態について	137
39. 安田龍夫, 貴島秀彦 : 吉田肉腫における大網の変化について (第二報)	146
40. 後藤寿作 : 可移植性腫瘍に対するマウスの感受性 (素質) に関する研究	148
41. 滝沢延次郎, 伊藤弘完, 植草富次郎, 島田 隆 : 肉腫発生に関する異種移 植の影響	150
42. 滝沢延次郎, 太田光金, 植草富次郎 : 悪性腫瘍移植に対する化学物質の影 響について (第一報)	151

43. 田村 潤： 悪性腫瘍の異種動物前房内移植について	153
44. 藤沢得二，森脇三郎，橋本 基： 人体表皮癌の体外培養	155
45. 田中達也： アゾ色素に依る実験的肝癌形成過程における細胞学的研究	156
46. 広野 巖： 吉田肉腫腹腔内移植による腫瘍像の循環に関する細胞学的研究 (腫瘍細胞の形の動きとその意味づけ)	159
47. 加納恭子，牧野佐二郎： 弘前系腹水肉腫の染色体	161
48. 山下久雄，鈴木 勝，藤田順一，木下文雄： 膠状放射性物質による悪性腫瘍の実験的研究	163
49. 牧野佐二郎，田中達也： ラッテ腹水肉腫の制癌実験におけるホドフィリンの効果	164
50. 六城雅彥： 各種薬物の吉田肉腫に対する増殖阻止作用(第四報)特に鉄化合物の吉田肉腫に対する作用について	166
51. 田中伸一，清水俊雄，小池正彦，清水浩光，磯貝 太： 諸種制癌薬剤の酵素化学的研究	168
52. 田坂定孝，富塚八十一，新田実男，志鎌重知，風戸 豊，大谷 彰，玉置 勉： ナイトロジェンマスタード N オキサイド(ナイトロミン)の臨床的研究	169
53. 石館守三，櫻井欽夫，吉田富三，佐藤春郎，小林好吉： 吉田肉腫による化学療法の実験的研究(III) Nitrogen mustard 系 N-oxide の抑制効果	171
54. 勝沼精蔵： Nitrogen-mustard N-oxide の臨床実験	174
55. 大槻菊男，岩井芳次郎： Nitrogen-mustard N-oxide の悪性腫瘍に対する臨床的応用	175
56. 吉崎 亮： 漆の吉田肉腫に及ぼす影響について	177
57. 亘 繁，亘 弘： 一新抗癌性物質について	178
58. 佐藤隆一： 吉田肉腫の増殖を完全に抑制する条件	180
59. 海野源太郎，武田 進： 腫瘍細胞の細胞学的研究，腺癌について	181
60. 大崎完一： 細網肉腫の細胞学的研究(第2報)	182
61. 所 安夫，図師二雄： 弥漫性脳腫瘍の病理組織学的体系化	184
62. 谷内泰寛： 口腔周辺特に唾液腺の所謂内皮腫について(第二報)	186
63. 島田義弘，太田邦夫： 所謂唾液腺混合腫瘍の組織発生について	188
64. 芝 茂，久島環哉，馬場為義： 上頰腫瘍の研究(第二報)	191
65. 木村哲二，木村隆吉： 骨の巨細胞腫瘍と血管腫との組織像の比較	195
66. ビー・ブラックシュフェー，神部誠一： セミノーム，ヂスジャーミノーム及びこれ等に関連する諸種の腫瘍	196

67. 米田良蔵： 睾丸腫瘍の分類	198
68. 諸岡猷夫： 胃癌における嗜銀繊維について	200
69. 今井 環, 久保田重則： 胃癌の発育と癌細胞の等電点との関係について	201
70. 堀 政登： 胃癌手術における胃切除線決定に関する研究	203
71. 村上忠重： 幽門部小胃癌における潰瘍癌の百分率	206
72. 村上忠重, 中村曉史, 鈴木武松： 粘膜癌より見た胃癌の組織発生について (第二報)	208
73. 太田邦夫, 田中 良： 胃の衝突癌	210
74. 武藤幸治, 山田 豊, 梅村慎一郎, 青木忠夫, 室田利男： 子宮癌における 基底膜の態度について	213
75. 薄田七郎： 子宮腔部癌の組織発生について	215
76. 川中子止善： 組織細胞所見による前癌性変化と癌性変化の区別について	218
77. 増淵一正, 天神美夫： 子宮頸癌患者の尿路病変について	219
78. 杉本顕俊, 土井甲子郎, 平山雅生, 石黒佐喜男： 各種の腫瘍組織における 核酸の組織化学的研究	221
79. 朝野孝彦： 吉田肉腫細胞の脂肪について	223
80. 安田龍夫, 杉本顕俊： 吉田肉腫細胞におけるフォスファターゼ並びに核酸 の組織化学的研究——特に X 線照射の影響について	225
81. 飛岡元彦, 上岡和夫： 吉田肉腫発育経過中の核酸代謝 (第三報)	227
82. 釜洞醇太郎, 寺島 寛, 妹尾亘明： 吉田肉腫の呼吸及び無酸素解糖その後 の研究	228
83. 荒木正哉, 藤田樹夫, 海老原勝： 腫瘍組織中の K 量及びその意義について	230
84. 森 和雄, 川井三郎, 重田吉輝： 肝癌生成過程における白鼠の肝鉄量について	232
85. 瀬谷五郎： 瀬谷癌反応の改良法並びに本態に関する研究 (第 II 報)	233
86. 淵上在彌, 梅田真男, 蔵岡小太郎： 瀬谷氏血漿癌反応について	235
87. 佐藤 博： 吉田肉腫の感受性 (被移植性) に対する遺伝的検討 (II)	237
88. 熱海 明, 細川国次郎： マウスの吉田肉腫細胞に対する先天性及び獲得性 抵抗性	240
89. 梶原 賢： 吉田肉腫の完全及び不完全退縮とラッテの遺伝的体質との関係	242
90. 酒井 呈： 吉田肉腫の免疫学的研究	245
91. 戸沢 正, 安倍弘昌, 細川 弘, 笠井 冲： 鼠の腹水腫瘍及び正常組織免 疫血清の各種組織による吸収とその腫瘍に及ぼす免疫学的乃至 cytotoxin 作用の変動	246

92. 本山朝光, 戸沢 正, 相沢 幹, 今村哲二: 各種吸収法を行つた吉田肉腫 免疫血清による吉田肉腫治療効果	248
93. 吉尾正四, 本山朝光, 相沢 幹: 各種化学的薬剤及び之に免疫血清を併用 した吉田肉腫の治療試験	250
94. 濱崎幸雄, 佐藤二郎, 谷 弘光, 中塚 帥, 有木 庸, 大森武士, 佐藤 博, 三宅一男: Virus HST のビールス学的研究	251
95. 濱崎幸雄, 佐々木俊夫, 近藤良一, 伏見 浩, 白石正敏, 大森武士: Virus HST を接種されたマウス肺臓の腫瘍性変化について	253
96. 佐藤春郎, 有路智彦: ラッテ腹水肝癌の研究 (I)	254
97. 釜洞醇太郎, 松尾晴夫: N-アセチル-2-アミノフルオレン投与ダイコクネ ズミの発癌実験	257
98. 中村久也: Azo 色素飼与マウスの白血病様変化について	259
99. 渡辺文友: 家鶏可移植性粘液繊維腫の家兎耳接種による繊維腫様新生物の 発生について	261
100. 皆瀬 明: ドイツマウス自然発生の乳癌 6 例	263
101. 太田邦夫: 魚類(マハゼ)の流行性腫瘍様表皮増殖について (I)	264
102. 細川国次郎: 腹水肝癌の「鼠」1 個による移植	266
103. 佐藤 博: 吉田肉腫及び腹水肝癌のウイスター系ラッテにおける移植成績 について	267
104. 佐藤 博, 梶原 弴: 腹水肝癌のマウス異種移植について	269
105. 佐藤 博: 吉田肉腫と腹水肝癌の腹腔内同時混合移植について	270
106. 佐藤 博, 小林好吉: 吉田肉腫及び腹水肝癌の移植に対する動物の抵抗性 に関する研究 (I)	272
107. 細川国次郎: 単一細胞による吉田肉腫の移植実験補遺 (3) 皮下移植実験	274
108. 梶原 弴, 井坂英彦, 阪井敏治: 吉田肉腫の腹腔内移植率について (継代 移植手技の注意)	276
109. 神崎一吉: 吉田肉腫及び腹水肝癌の左心室内 (血液内) 移植について	278
110. 宮本 忠: 吉田肉腫に関する病理解剖学的知見補遺	279
111. 安田龍夫, 長谷川悠紀夫, 貴島秀彦: 吉田肉腫皮下腫瘍の切除実験について	281
112. 熱海 明, 佐藤 博: 吉田肉腫のマウス異種移植について (マウス累代移 植成績)	283
113. 藤浪得二, 森脇三郎: 吉田肉腫の体外培養	284
114. 伊藤弘完, 岸沢文男: 廿日鼠の自然発生乳癌の実験的研究	285

115. 井阪英彦： バラトルイレンチアミン肉腫と吉田肉腫との重移植について	287
116. 梅田真男, 田中 良： 移植悪性腫瘍（マウス癌及び肉腫）の同時移植について；癌肉腫の問題についての実験的研究	288
117. 井阪英彦： バラトルイレンチアミン肉腫の累代移植	290
118. 河原三男： 可移植性動物腫瘍の硬組織内移植について	292
119. 大島福造, 伊藤嗣郎, 印牧富士乃武, 都築正志： 家鶏肉腫の異種族鳥類移植（第三回報告）	294
120. 千葉胤孝： 家鶏肉腫の各種臓器内移植による組織の反応	296
121. 高橋康之助： 吉田肉腫細胞のグリコーゲンとその意義	298
122. 佐藤春郎, 熱海 明： 吉田肉腫の多核細胞について	300
123. 牧野佐二郎, 中原 皓： ラッテ腹水肉腫における腫瘍細胞の分裂に関する生体観察	302
124. 佐藤春郎, 熱海 明, 佐藤 博, 中村久也： 吉田肉腫細胞の有糸分裂完了に要する時間, 計算値と実測値	303
125. 安田龍夫, 天野順夫： 吉田肉腫におけるゴルジ装置の研究, 特に腹水について	306
126. 横山千里： 家鶏肉腫の細胞について（第 II 報）	307
127. 西本 実, 寺下檜治, 吉川 猛： 癌の統計的観察（第 2 報）	309
128. 小山善之, 武正勇造： 悪性腫瘍の治療に関する研究	313
129. 田坂定孝, 富塚八十一, 志鎌重知, 大御恒久, 風戸 豊, 新田実男, 土屋 豊, 大谷 彰, 内山 貢, 玉置 勉： Nitrogen mustard N-oxide (Nitromin) の実験的研究（第一報）	314
130. 宮島頌次： Nitrogen mustard を使用した肺臓癌の 6 例	316
131. 村上知充, 橋本典秋, 田代正道： 所謂 XA ₂ 物質 (N. M. O.) を以て治療した淋巴性細網肉腫の一剖検例	318
132. 滝川清治, 吉田俊一郎, 猿橋よし子： 吉田肉腫白鼠の生存期間と所謂各種化学療法剤との関係	319
133. 梶原 強, 小林好吉： Nitrogen-mustard N-oxide (MBAO) の吉田肉腫に対する最少有効量について	322
134. 小林好吉： Nitrogen mustard N-oxide (MBAO) の吉田肉腫に対する抑制効果 詳報	324
135. 神崎一吉： 吉田肉腫の少数細胞に対する各種薬物の抑制能力試験	326
136. 梶原 強： 吉田肉腫の皮下移植結節に対する Nitrogen mustard N-oxide	

の抑制効果	328
137. 柴田正衛, 柴田義衛: 皮下移植吉田肉腫にレントゲン線及び Nitrogen mustard 作用後の Vitamin C 量の変化について	331
138. 田坂定孝, 内山 貢, 志鎌重知: 腫瘍温度に関する研究 (第一報)	333
139. 佐藤春郎, 有路智彦, 梶原 強: Nitrogen-mustard N-oxide (MBAO) の腹水肝癌に対する抑制効果	336
140. 福島鉄雄: 文献中の或種癌阻止物質中の不明有効因子に関する一新仮説	338
141. 矢口 勉: 超音波の吉田肉腫に及ぼす影響について	340
142. 岩城剛一, 植木幸明, 渡辺政三: 小脳 Hemangioblastoma の6例	342
143. 松岡規男, 篠塚 良, 米田恭一: 悪性化せる軟脳膜内皮腫の一剖検例	344
144. 所沢 剛: 肝及びリンパ節に転移を起したメニンギオームの一例	345
145. 百井一郎, 植木幸明, 久保田乙夫: 脳転移腫瘍の二剖検例	347
146. 濱中徹太郎, 金田光雄: 所謂脳結核腫の総括的研究 (脳腫瘍の部分問題として)	349
147. 米沢高明: 肉腫性変化を来せる Recklinghausen 氏病の一例	351
148. 野口能正, 井出二郎, 武井虎之助: 悪性脊索腫の剖検所見	352
149. 田中 良: 転移形成性縦隔腫上皮腫の一剖検例	354
150. 今木重雄: 右胸部交感神経索より発生した交感神経母細胞腫の一剖検例	356
151. 八十島信之助, 吉井隆博: 副腎髓質の神経芽細胞腫の一剖検例	358
152. 西村 烈, 竹村玄達: 副腎髓質のクローム親和細胞腫の一剖検例	359
153. 大谷隆俊, 石川梧朗: 口腔癌の臨床病理学的研究 (第1報)	361
154. 岡 宗由: 先天性副胃の一例	363
155. 太田邦夫, 田中 良: 胃粘膜の修復機転, 特に化生上皮の修復について	365
156. 太田邦夫, 田中 良: 胃癌各組織型の発生分布について	367
157. 三村文男: 胃癌細胞の所謂粘液化について	370
158. 大東康幸: 胃癌細胞の神経侵襲に関する知見	372
159. 飯島宗一: 胃筋肉々腫の一剖検例	374
160. 藤田承吉, 奥山俊夫: 胃肉腫の一剖検例	375
161. 永原貞郎: 腓尾部に原發した多形細胞癌の一剖検例	377
162. 大東康幸, 大場育三: 乳幼児期へパトームの剖検2例	378
163. 由比貞勝, 坂元純郎: 胸腺腫瘍について: 綜覽並に自家例2例の報告	380
164. 山田 実, 安藤清史: 右側頸部に發生した原発性胸腺腫の一剖検例	383
165. 佐藤春郎, 中村久也, 菅野本男, 石川澄男: 腫瘍性腹水を伴った細網肉腫の剖検例	385

166. 山田 明 : 腫瘍性発育を交えた Hodgkin 病の一剖検例	386
167. 姫野多喜男 : 廣泛な腹腔内転移を示した甲状腺癌の一剖検例	388
168. 増淵一正, 太田邦夫, 星野智雄, 堀 政登, 柳原潤三, 田中 良, 畠山耕吉, 天神美夫, 松尾和幸 : 乳癌を原発とする Krukenberg 氏腫瘍の2例	390
169. 増淵一正, 天神美夫, 畠山耕吉, 柳原潤三, 太田邦夫, 田中 良 : 原発性 卵管癌の1例	393
170. 初鹿野 浩 : 腔壁黒色肉腫の一例	395
171. 赤木制二 : 膀胱に原発した滑平筋肉腫の一剖検例	397
172. 丘 其福, 瀬谷五郎, 吉岡豊夫 : 悪性化した一側尿路(腎盂, 輸尿管, 膀 胱)乳嘴症の一剖検例	398
173. 後藤千春 : 横紋筋芽腫の2例	400
174. 長与健夫, 牛島 宥 : 脂肪, 軟骨, 骨肉腫の一剖検例	402
175. 菊地敏雄, 甲斐一郎 : 子宮及び恐らく小腸の筋肉々腫2例の肝転移を中心 として	403
176. 佐々木又二 : 重複性癌の一例	405
177. 西山保一, 藤井清之 : 三重複腫瘍の一剖検例(食道の所謂癌肉腫, 胃の腺 癌, 耳下腺腫瘍)	407
178. 渡辺日章 : 皮膚転移を伴える後腹膜腫瘍の一例	408
179. 岡野錦彌, 吉長正文, 末広 励, 村野 裕, 中嘉一郎 : 胃癌の骨髓転移に 続発した赤芽球系及び骨髄芽球系骨髓反応の各一例	410
180. 内藤 仁, 松林富士男 : 肝原発混合腫瘍の一例	411
181. 高嶺三郎, 河野通忠, 山本佐文, 野村雅雄 : 後腹膜より発生せる畸型腫の 一剖検例	413
182. 陳 維嘉, 田中 昇 : 異型増殖像を呈する縦隔洞混合腫瘍について	415
183. 吉田俊秀 : マウス自然発生腫瘍の組織学的比較, 特に移植性新腫瘍の2系 統について	417

第11回 日本癌学会総会記事

昭和27年4月2日及3日 京都大学医学部において

Proceedings of the 11th General Meeting of the Japanese Cancer Association held on April 2 and 3, 1952, at Kyoto University.

森 茂樹 (会長): 本日は、当大学において、第11回日本癌学会総会を開催するに当たり、所懐を述べる機会を得ました事は、私の最も光榮かつ幸福に感ずるところであります。

千年の古都、わが京都の地は、わが民族を代表する日本文化を育成した母胎であったと同時に、また現代における最も深淵にして世界文化の進運に寄与するところの多い、原子核物理学・遺伝学・哲学をはじめその他の科学の領域に、新分野を開拓し來った学都でもあるのであります。この文化的由緒に富む京都において、医学の中で、最も難解とせられる癌学について學術的討議が行われる機会が与えられたことには、われわれは深き意義と感激をおぼえるものであります。

この際、私は癌研究の歴史を懐古すると共に将来の発展に対して、会員の決意をうながし度いと思うのであります。癌に関する記述は、すでにヒポクラテスの時代にはじまっていますが、独立した腫瘍学のきざしを示すに至ったのは、わずかに百余年前 (1838) のことで、J. Müller の著述 *Ueber den feineren Bau u. die Formen der Krankhaften Geschwülste* の発刊によるもので、その後 Virchow の名著 *Die Krankhaften Geschwülste* の出版によって同学は確立せられ、更に Ribbert, Borst, Ewing 等によって充実にせられるに至ったのであります。

それ以後における華々しい癌学の進歩は、主に実験的研究によって誘導せられたのでありますが、Hanau の可移植性腫瘍の発見は、之に機縁を与えることとなったのであります。その後 Fibiger、山極・市川博士等の実験的癌形成の画期的研究の成功は癌形成時代を展開させ、本分野においてわが癌学者が幾多の功名を打ち樹てたことは、われ等の誇とするところであります。つづいて Warburg の発見によって、斯学は新陳代謝の研究時代が催起せられ、また他の方法論も取り入れられて、癌学は多面的な偉容を示すに至り、遂に現代の癌研究の実態に進展するに至ったのであります。かくて癌研究は、かつてない絢爛たる盛観を呈するに至ったのであります。その中で正常体細胞が如何にして癌細胞化するかの中心課題に、集約せられる傾向を示したのでありますが、その際因らずとも細胞増殖の本質を明かにすると見られている核蛋白の研究の進歩によって推進せられ、更に核蛋白化学はそれと近縁関係にある遺伝子・ウイルス研究の進歩を促し、また癌性化と酵素・ホルモン等との関連性をも明かにせんとする氣運を造り、今や癌学はいよいよその檯舞台を展開せんとしております。またかかる進歩は、新たな科学的基礎を得た新治療法に希望の光を投げかけて、われ等の耳朵に癌征服の前奏曲の妙音をさえ感じさせるのであります。

昔時、すでに哲人は、人類文化の高揚による幸福の樹立は、智識と富によって築かれると喝破していますが、人類の強敵・癌の克伏による幸福への約束もまた、これに漏れるものではないでしょう。しかるに大戦後におけるしいたげられたわが国民の実態は、文化戦に必須の武器を与えることすら許さず、また智的水準の高揚をも求め難い悲境にあえがしめたのであります。がしかし欧米における永年に亘る対癌運動 Cancer Campaign は、真に全国民に癌の智識を滲透させる役目を果たし、また対癌戦士に武器を与える

手段となり来って、現時のかがやかしい癌学の躍進を催起した根源ともみられるのであります。それ故かかる経緯を思えば、わが国の現状が如何に困難を極めるものであらうとも、わが癌学会の使命として、また文化国の再建を標榜するわが民族の祈願として、あえて対癌運動を企だつべきであると考えに至ったのであります。かくて本年度においては、例年の如き学術報告会の他に、国民大衆にまた全国医家に呼びかけるため、対癌運動を試みることに決議し、わが学会の代表者達は各種の報道機関や診療機関と提携して、本運動の陣頭に立ってその目的達成のため活躍しつづけて来たのであります。かかるわれらの熱意と祈念は、必ずや民族の血に流れ伝わって、いつかはかがやかしい希望の日を迎えるに至ると、信じて疑わない。

1. 吉田肉腫の組織化学 安田常男 (金沢大, 医, 病理)

Histochemical Study of Yoshida Sarcoma. TSUNEO YASUDA.

吉田肉腫細胞の形態学的な特徴は、吉田教授(腫瘍細胞を、三期六型に分類)並に牧野教授(分裂型・異常型に分類)の記載に詳述されている。従って、私は両教授の分類に準拠して、本腫瘍細胞群の細胞化学的特徴を、教室同人が展開している系統的な組織化学的検索法で、追究してみた。その間、意義のある行動を示すものには、酵素系として、Acid-Phosphatase (S-P と略記) neutral medium で反応する Phosphatase (N-P), Lipase (L-ase), Sulfatase (S-ase), 基質系として、Glycoprotein (Cytol), RNA 等があり、僅かに意義をもつものには、Alkaline-Phosphatase (A-P, 殆ど検証出来ない), Dehydrogenase (D-ase, 若干検証可能), CO₂ Anhydrase (微かに検証), Basic Amino Acids (BAA, 比較的豊富), 含S-Amino acids, Tyrosine, Tryptophane (いずれも呈色反応としては貧弱), Fatty Acids (FA, 若干検証可能) 等であった。これらの検索術式は、同人等の報告に従って行い、且つ、本研究は、それら術式を用いての「腫瘍化の組織化学的研究」の一部分をなすものである。

腫瘍種族細胞(分裂型細胞)は、はじめ胞体内に、若干の RNA, Cytol, FA, BAA, N-P, S-P L-ase, D-ase を含有し、核には、DNA, S-P を検出する事が出来る。Azur 顆粒は未だ現われていない。然しやがて、上記の内の数種の化学的物質、即ち、Cytol, RNA, FA, BAA, N-P, L-ase, D-ase 等は、徐々にその濃度を増し、且つ極めて微細な顆粒となつて現われはじめる。それらは核の一侧、所謂嫌色圏に相当すると思われる部位に偏在しているのが常である。この様な細胞は、次第に分裂期に入るのであるが、その細胞分裂過程の前期、中期、後期、末期を通覧すると、次の様な事がいえる。即ち、Cytol 顆粒は、前期に細胞質内に、彌蔓性に拡がるが、次第にその濃さを深めつつ、後期より末期にかけて、著明に増加して来る。

N-P, L-ase もこれと同様な傾向を示している。RNA は、これと逆に、後期にかけて減少

する。S-P, DNA は, Chromosome と共に行動しつつ, 次第にその濃度を高めている。この間, BAA, FA, D-ase は, 呈色反応としての色の深度には余り変化がない。かかる過程をくりかえしつつ, 腫瘍種族細胞はその分裂を重ねて行くのである。かかる腫瘍種族細胞は, 染色体不分離, 紡錘体異常等により, 異常型細胞となり, 且つその崩壊過程に入るものが多数生じて来る。この間の過程を, 牧野教授は染色体構造の異常化を以て, 吉田教授は六型に分類される形態学的変化を以て追究している。本細胞にあっての最大な特徴は, 吉田教授によれば, 所謂嫌色圏の存在である。まず iii 型細胞に嫌色圏が明かに現われ, その明庭の拡大と共に, V 型細胞に Azur 顆粒が出現し, Azurrosette となり, その数を増して, やがて広く散乱するという。然し, 組織化学的には, 所謂嫌色圏こそが, 諸種酵素の濃存する部位である。例えば, S-P にあつては, はじめ細胞核の一侧に偏在し (ii 型細胞), やがて細胞核の陥入部位に濃存し, ついで明庭部位に相当して, 殆んど全く限局性に黒色顆粒の集塊として証明出来る。やがてこの集塊は崩壊をはじめ, 次第に散乱して, その染色性を失う。或は, この明庭部位集塊は, 異常型細胞の核分裂に伴つて, 共に行動をとる場合もある。以上に反して, 全経過を通じ, 明庭部位には, RNA, BAA が貧弱である。かかる事実より, 推断しうる事は, 本細胞の明庭部位は, 諸酵素並に基質の異常なる集積部位であるという事である。且つ, その組織像より判断して, 凡らくは, これらの物質は核の異常代謝に何等かの関連をもつものであろう。腫瘍細胞の特性を, 代謝異常の面から解釈する事は極めて緊要である。斯る意味において, 明庭部位を中心とした酵素系・基質系集積の特殊な行動は注目し得るであらう。但し, 目下のところ, かかる吉田肉腫細胞に特殊な形態像は, 爾他の悪性腫瘍には殆ど認められない。本細胞との同定において屢々問題となる単球の明庭部位にも現われない。従つて, 上記の明庭部集積を中心とした特殊な形態は, 吉田肉腫細胞の異常型並にその崩壊過程に, 比較的特異なものと判断される。むしろ本質的な問題は, 腫瘍種族細胞自体の代謝機構にあると思われる。

2. 癌組織の組織化学的研究 (第一報)

青木貞章, 大根田玄寿, 望月 昇, 片見憲二 (慶応義塾大学医学部病理学教室)

Histochemical Studies on the Cancer Tissues (1st Report)

TEISHO AOKI, GENJU OONEDA, NOBORU MOCHIZUKI, KENJI KATAMI.

私達は中原博士のトキソホルモンを, 癌組織特殊性であるために重要であると考え, 本物質につき癌母組織健全部を対照として, その性状を検索した。まず載物ガラス上にて 162 種の色素液に対する親和性を檢した処, Aniline green, Aniline blue, Azur I 及 II, Methylorange, Methylgreen 等が有望と思われたが, その後の追加試験にて特殊性ありとは認められなかった。次に各金属塩に依る試験管内沈澱試験を行った処, クエン酸鉄, 乳酸鉄, 塩化

第二鉄、硫酸鉄、硫酸銅、醋酸鉄、塩化白金、塩化金等が有望と見られたが、これは健常対照部にて沈澱が起った。しかしこれはトキシホルモンが生体内で優先的に鉄と結合するという福岡・中原の研究とも関連があり興味深いので、各鉄塩液による組織固定法、切片への鉄塩液作用、吉田内腫白腹腔内への鉄塩液注入実験等を行ったが癌組織に対する特殊な鉄親和性は組織化学的には確認出来なかった。ただ Hale-Rinehart のコロイド鉄を用いた場合癌腫の数例において一見癌の特殊染色の如き所見を得たので、これを中心に研究を行い、粘液性乃至壊死性物質と認められるものがコロイド鉄と強く結合する事を知った。これと Mc Manus の過沃度酸 Schiff 液法 (PAS) とを比較すると、両者は必ずしも一致しない。この不一致部を明かにするために Ritter & Oleson に従ってこの両染色法を併用すると、両方共に陽性で青紫色を呈する物質 (α)、コロイド鉄陰性、PAS のみ陽性で赤色を呈する物質 (β)、及びコロイド鉄陽性で PAS が極めて弱く青緑色を呈する部分 (γ) の三型に区別出来る。これらの三型を他の染色法と比較して見ると、第一表の如く α 及 γ 部は Toluidine blue metachromasy 陽性であるが Hyaluronidase に依り消化されない。又 Mucicarmine に依り良染される。 β は Molybdenhematoxylin (Clara) 及び Best の Carmine で染る。この所見からこの α と β なる物質は夫々 Clara の記載した muköse Stoffe 及 mukoide Stoffe に一致するものであるが私達の γ は Bauer 法及 PAS の所見から Clara の α とは一致せず、又胃・直腸等の健常上皮細胞には認められず、かなり特殊なものの様である。この α 及 β 型の検索にはホルマリン固定にてもかなり明かに染色識別しうるが、 γ 型はホルマリン固定では融解してしうのでホルマリン酒精固定乃至純酒精固定をも用いて検索した。尙ホルマリン固定後は水に融けない。

ヘマトキシリン・エオジン重染色所見と対比して α, β, γ の腫瘍組織内における分布を見ると(第二表)、 α 型は腺癌、単純癌、膠様癌等各種の癌組織内に認められ、通常の印環細胞の如く空胞状に認められる原形質内の粗大粘液塊に一致し、又腺癌腺腔内に分泌された粘液で一見網状乃至線維状に不規則に見える部分や膠様癌の如く粘液化せる組織等に認められる。これらは初め原形質内に蓄溜し、更に腺腔内に分泌されたもので「分泌型」の粘液と考えられる。こ

第1表 癌組織内の粘液乃至粘液様物質の各種染色所見

	Colloidal Iron	P.A.S.	Toluidine blue metachromasy	Mucicarmine	Best's Carmine	Bauer's Reaction	Molybdenhematoxylin	Hematoxylin-Eosin	Clara の分類
α	+	+	+	+	+	+	一〜±	空胞状、網線維状、細胞顆粒状、小空胞状、核崩壊、無構造、均質性、エオジンに良く染る	muköse Stoffe 分泌型
γ	+	±	+	+	—	—	—		崩壊変性型
β	—	+	—	—	+	+	+		mukoide Stoffe 陳旧型

第2表 腫瘍組織における α , β , γ の分布

部 位	種 類	総 数	粘液乃至粘液 様物質を有す るもの	α	$\alpha+\beta$	γ	$\gamma+\beta$	β
胃	腺 癌	16	15	7	8	0	(1)	0
	単 純 癌	14	8	7	0	1	0	0
	膠 様 癌	3	3	3	0	0	0	0
	計	33	26	17	[25] 8	1	[2] (1)	0
直 腸 癌	腺 癌	3	2	1	1	0	0	0
	膠 様 癌	1	1	1	0	0	0	0
	計	4	3	2	[3] 1	0	0	0
粘 液 肉 腫		1	1	0	0	1	0	0

() は $\alpha+\beta$ と共存した例

の α は腫瘍組織の粘液中最も一般的なもの、私達の検索例では粘液性物質を有する胃癌、直腸癌等の大多数において認められた。 γ 型は単純癌及腺癌腺腔内に脱落崩壊した癌細胞等に見られ、共に原形質は膨大して小空胞状を呈し、核は前者では核素融解乃至濃縮偏在し、後者では崩壊して核破片が著しく、「変性崩壊型」の物質と考えられる。この γ 型は α が等質状乃至線維状に染るのに反して細顆粒状を呈し更に健全な鉄不染の原形質部分を残していない。 γ 型は酒精固定例の少かった関係上胃癌の2例に見られたに過ぎない。尚粘液肉腫の1例にも見られたがこれは上皮性の γ と異り Hyaluronidase で容易に消化された。特に胃癌の1例(単純癌)では全癌細胞が一樣に γ 型を呈し一見特殊染色状を呈するものが認められた。 β 型は主として腺癌の腺腔内において認められ、 α 型よりエオジンに良く染る均質性無構造物質と一致している。この物質は一般に α 乃至 γ 型の粘液で囲まれており、 α 乃至 γ からこの β に移行するものと考えられる(陳旧型)。 β 型は胃癌、直腸癌の総て腺癌に認められた。

癌の組織型における粘液性物質三型の分布を見ると、腺癌においては一般に α 乃至 $\alpha+\beta$ で時に腺腔内に脱落崩壊した細胞に γ も認められる。膠様癌ではすべて α であり、単純癌では α と γ が認められた。扁平上皮癌(子宮・食道)、肝細胞癌、脈絡膜上皮腫、副腎腫、細網肉腫等では三型共認められなかった。

以上の所見から癌組織内の粘液乃至粘液様物質は、ホルマリン酒精固定パラフィン切片に Hale-Rinehart のコロイド鉄法と PAS 法を併用した組織化学的方法に依り、 α (分泌型)、 β (陳旧型)、 γ (変性崩壊型) の三型に区別され、その中 γ は特殊なもので、極めて水に融け易く且酒精に依り沈澱し鉄親和性であるトキソホルモンの性状と思ひ比べて興味深いが両者の関係は尚研究を要する。

附 議

中原和郎： トキソホルモンと鉄との親和性という見地から、その結合物質を証明するには、癌組織そのも

のもよいが、むしろ肝臓（担癌動物の）のようなところで案外容易に成功する可能性が考えられると思いますが、如何でしょう？

青木貞章： 私共も肝癌に期待したのですがコロイド鉄陽性物質を証明出来ませんでした。今後更に肝癌についてこの方面の研究を続ける積りであります。

3. P^{32} による吉田肉腫細胞の磷交替の研究

福井良久, 杉石正司, 寺田裕迪 (名大第一内科)

Study on the Phosphorus Turnover of Yoshida's Sarcoma Cells with the Aid of Radioactive Phosphorus (P^{32})

YOSHIHISA FUKUI, MASASHI SUGIISHI, HIROMICHI TERADA

我々は磷代謝を通じて悪性腫瘍細胞の物質代謝を研究する目的の下に、吉田腹水肉腫を材料とし、放射性同位元素 P^{32} を用いて若干の基礎的実験を行い、二、三の知見を得た。肉腫接種後4日目に、 P^{32} を磷酸ソーダとして毎 kg 100 μ c を腹腔内に注射せる白鼠の腹水磷諸分屑の Specific activity (SA) は、腹水漿無機磷では24時間内に急速に低下し、細胞の酸溶性分屑、磷蛋白、RNA では3時間内に急速に上昇するが、24時間後では中等度、48時間後では著しく低くなっている。DNA においては SA は比較的長く経過も緩慢である。肉腫接種後8日目の白鼠について同様に行った成績では、腹水漿無機磷、細胞酸溶性磷においては殆んど前と同様であるが、細胞内核酸では前者に比し著しく低く、且つ経過も遅いのがみられ48時間後に最高を示している。即ち、接種後早期には細胞の合成機転が旺盛な為急速に P^{32} が細胞内に攝取せられて SA の上昇をみ、次いで体液中 P^{32} 濃度の低下した時期に新生せる細胞によって稀釈せられる程度も大きい為、その急激な低下が起るものであり、末期に至ってかかる傾向の減少することは、主として細胞の合成機能の低下、一部変性細胞の増加によるものと思われる。更に之を端的に示すものとしては、 P^{32} 注射後3時間の SA を、接種後種々の時期についてみると、腹水漿 SA に比し、細胞各分屑の SA は日と共に著しく減少してをり、特に酸溶性分屑に比し核酸分屑において著しい。このことは、 P^{32} 摂取の時期的な差が細胞の増殖速度によって大きく左右されることを示すものと考えられる。勿論末期においては腹水の増加により、腹腔内に注射せられた P^{32} の濃度の低下することも考えられるが、腹水漿の SA には著しい差の認められないことは、磷酸塩の腹腔内吸収速度が、かかる異常状態においても充分大であり且つ時期的に変化の少いことを示しており、腹水の量の影響は少ないものと思われる。

このことは、接種後4日、8日、10日目の腹水について試験管内での P^{32} 攝取状況をみた場合、4日目のものは、末期のものに比し酸不溶性分屑への移行が極めて大きいということよりも明らかにみられる。之等接種後種々の時期における細胞一個当りの磷含量は、核酸分屑に

おいては、一週間前後まで増加し以後減少しており、腹水漿無機磷濃度は一週間前後より末期にかけて増加の傾向にある。即ち初期より中期にかけて細胞の大きさ乃至は細胞構成有機成分の密度の増を、中期より末期にかけての変性細胞の増加を示しているものと考えられる、然し細胞成分の増加せる一週間前後においても P^{32} の SA は減少しつつあり、細胞の合成機能は必ずしも細胞成分の量に比例するものではないことを示しており、又 P^{32} 攝取の時期的な差を生ずる原因としては変性細胞の増加以外に、明らかに腹水中における細胞の合成機能の差というものが大きく働いていることを推定せしめるものである。初期より中期にかけて細胞が大きくなるということは形態学的にも認められる所であるが、これに伴い細胞一個中の DNA 量も著しく増加するということは DNA と遺伝因子との関連性より考える時、極めて重要な所見というべきである。この場合、被検腹水の細胞平均検数には変化は認められていない。

次に試験管内において二、三の抗癌性物質が細胞の磷代謝に如何なる影響を及ぼすかをしらべた。チトレート加腹水を P^{32} 及び諸種藥物と共に 37°C に保ち2時間後の SA を測定した。 NH_2 は核酸えの P^{32} 移行と酸溶性磷のエステル化を若干低下せしめ、ヴィニールケトン は酸溶性磷のエステル化を阻害する様である。ヴィニールケトンについては、我々は赤血球についてその解糖と P^{32} 攝取を阻害することを認めているが、吉田肉腫細胞においてもやはり同様の結果を与えている。Nitrogen mustard-N-oxide でも略々 NH_2 に近い成績で、大量を用いた場合 RNA えの移行と酸溶性磷のエステル化を若干低下せしめた。Polymethylolamide, 2, 6Diaminopurin は共に核酸えの移行を阻害する様であるが、特に前者においては酸溶性磷のエステル化、 P^{32} の細胞膜透過を却つて促進している点が注目された、但し之等試験管内実験においては未だ技術的に解決せねばならぬ点が若干あり、それ等の解明並びに諸種藥物の作用の微細な点については現在検討を行いつつある。(文部省科学研究費による)

4. P^{32} を用いた吉田肉腫の磷代謝の研究

荒木正哉, 米沢 猛, 陳震東, 久我正己, 島田信男, 今木重雄, 落合彦人

Investigation of Phosphorus Metabolism of Yoshida Sarcoma

with the Aid of P^{32} (1st report)

MASAYA ARAKI, TAKESHI YONEZAWA, SHINTO CHIN, MASAMI

KUGA, NOBUO SHIMADA, SHIGEO IMAGI, YOSHITO OCHIAI

(Department of Pathology, Kyoto Prefectural University of Medicine)

The studies on the phosphorus metabolism of the growing tissue and of the tumor have been performed in recent years, and especially in conjunction with the studies of nucleic acid metabolism and the tracer experiment using radioactive P^{32} . We performed the tracer experiment on the phosphorus incorporation

of Yoshida sarcoma with the aid of P^{32} as a part of the studies on the phosphorus metabolism in tumor tissue.

Experimental method: Albino rats, 100-120 g in body weights, were transplanted with Yoshida sarcoma into the peritoneal cavity, and were injected with $10 \mu\text{C}$ of $P^{32}O_4$ into the peritoneal cavity 7 days after the transplantation. Animals were sacrificed 1, 2, 3, 4, 6, 12 and 24 hours after the injection, and the tumors of ascites type and of nodular type were both fractionated in acid soluble inorganic P, acid soluble organic P, lipid P, DNA-P, RNA-P and protein P by means of Schmidt-Thannhauser's method. The P-contents in each fraction were determined by means of Fiske and Subarrow's method or micromethod of Berenblum and Chain, while the activities of P in each sample were measured as magnesium phosphate.

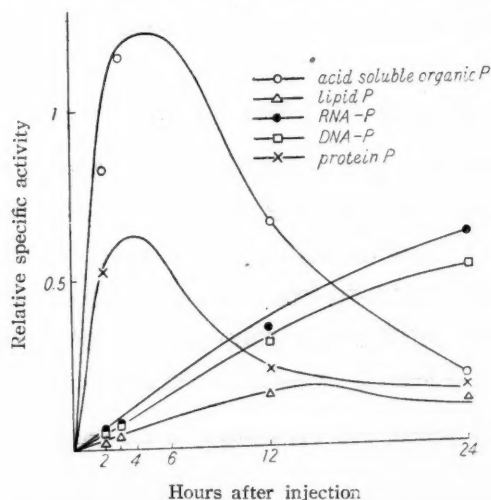
Results: Relative specific activities of the inorganic phosphate in the tumor cells of the ascites type are shown in Table 1.

Table 1
Ratio of the activities of cellular inorganic P to that of supernatant inorganic P in Yoshida sarcoma of ascites type.

Hours after the injection	2	3	12	24
Inorganic P^{32}/P^{31} of supernatant	1.0	1.0	1.0	1.0
Inorganic P^{32}/P^{31} of tumor cell	1.2	2.7	2.4	0.9

The ratio of the acid soluble organic P, lipid P, DNA-P, RNA-P and of the protein P to the inorganic phosphate in the tumor cells are shown in Fig. 1

Fig. 1 Activities of phosphorus fraction of ascites type



Concerning the tumor of nodular type, the specific activities of the tissue inor-

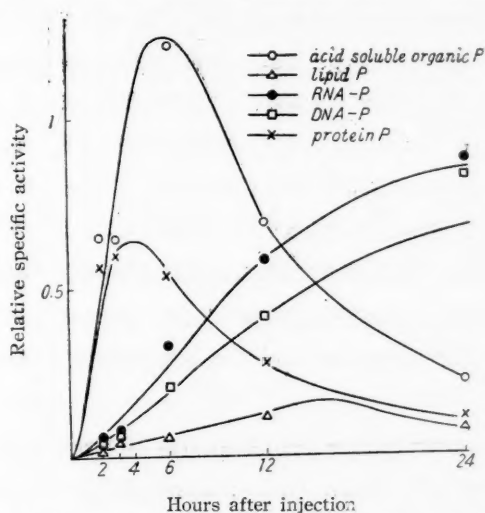
ganic P were corrected to the activities of the cellular inorganic P. Assuming that the extracellular space (chloride space) of this tumor is 35 %, the activities of cellular inorganic P were calculated from the contents and activities of plasma inorganic P and of tissue inorganic P, and Table 2 shows the ratio of the activities of the cellular inorganic P to that of the plasma inorganic P.

Table 2
Ratio of the activities of cellular inorganic P to that of plasma inorganic P in Yoshida sarcoma of nodular type.

Hours after the injection	2	3	6	12	24
Inorganic P^{32} / P^{31} of plasma	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Inorganic P^{32} / P^{31} of tumor cell	1.1	2.4	1.8	1.4	0.7

The ratio of the renewal of the acid soluble organic P, lipid P, DNA-P, RNA-P and protein P to the cellular inorganic P of the nodular tumor are shown in Fig. 2.

Fig. 2 Activities of phosphorus fraction of nodular type



Conclusion: As showed in the results, it seems that inorganic P, acid soluble organic P, lipid P, DNA-P, RNA-P and protein P in the tumor cell either in ascites type or in nodular type of Yoshida sarcoma has the identical form in P-metabolism. Till the intracellular acid soluble P reaches the maximum in about 4-5 hours after the administration of P^{32} , it shows almost linear increase. Then we examine the renewal rate of P^{32} in each fraction at 2 hour after the administration. Assuming that the precursor of lipid P, RNA-P, DNA-P and protein P is intracellular inorganic P or some organic P compounds in equilibrium with it, the rate of renewal of acid soluble organic P, lipid P, DNA-P, RNA-P and of protein P are 80 %, 2 %, 5.1 %, 6.0 % and 56 % respectively.

Summary: Yoshida sarcoma showed almost similar modes of the P-turnover in both ascites type and nodular tumor type; and the renewal of the P^{32} turnover of the P compounds ranged in order of acid soluble inorganic P, acid soluble organic P, protein P, RNA-P, DNA-P, and lipid P.

(昭和 26 年度文部省科学研究費による)

5. 移植悪性腫瘍の磷分屑について 山下久雄, 倉光一郎, 秋山武知

(国立東京第二病院)

On the Study of Phosphorous Fraction of Transplanted Malignant Tumor of Mice.

HISAO YAMASHITA, ICHIRO KURAMITSU, TAKETOMO AKIYAMA.

〔緒言〕 放射性同位元素の追跡子 Tracer としての研究で、最も一般に用いられる P^{32} を用い、移植悪性腫瘍並びに磷代謝の盛な健康臓器における酸可溶性磷、リポイド磷、蛋白磷の各磷分屑における放射性磷の移動を見、更に磷代謝に及ぼすレ線照射の影響を追及せんとす。

〔研究方法〕 移植悪性腫瘍としては滝沢糖肉腫、ヒノン癌、エールリッヒ癌の三種を用いた。従って、主として二十日鼠を以て実験したが、各種臓器組織の比較には白鼠をも用いた。そして追跡子 Tracer として用いる P^{32} の放射能による影響を出来るだけ少くするため、放射性磷酸ソーダは体重 1g 当り $0.05 \mu c$ とし、皮下注射後 24 時間で屠殺した。移植悪性腫瘍及び各種臓器組織より酸可溶性磷は 7% 氷冷三塩化醋酸にて抽出、リポイド磷はアルコール・エーテル (3:1) にて抽出、総磷は生理的食塩水により均等液とし、之等の一定量を乾燥してその放射能を Geiger-Müller Counter にて測定し、残りは Fiske-Subbarow 法により磷量の化学的定量をした。蛋白磷は総磷と酸可溶性磷及びリポイド磷との差により求めた。レ線照射はその影響を明確に見るため 1000 r 1 回照射とし、又各種臓器と比較するため全身照射を行った。

〔研究結果〕 レ線照射を受けない三種の悪性腫瘍と肝臓の各磷分屑を比較するに、体重 1g 当りの P^{32} 放射能計測値は悪性腫瘍においては共に蛋白磷が最も多く、之に反し、肝臓ではリポイド磷が多く、しかも化学的定量の同磷分屑においても放射能計測値と略々比例した値を呈した。しかしレ線照射 2 日後は照射に比し悪性腫瘍では蛋白磷が、肝臓ではリポイド磷が著明に減少し、しかも化学的定量値に比し P^{32} の放射能計測値の減少が著明であった。しかしてその照射前の比放射能 (Specific Activity) は悪性腫瘍では酸可溶性磷が最大で、リポイド磷、蛋白磷は略々同程度であり、肝臓ではリポイド磷、酸可溶性磷が大で、蛋白磷は最も小であった。しかしレ線照射により比放射能において悪性腫瘍、肝臓共に酸可溶性磷は変化を受けず、むしろ僅かに増加し、リポイド磷及び蛋白磷は減少したが、悪性腫瘍では蛋白磷が、肝臓ではリポイド磷が特に著しく減少した。

レ線 1000r 全身照射後、動物は第4日に殆んど死亡するため第3日目迄の磷量の変化を時間的に見ると、ヒノン癌において化学的定量で蛋白磷は明かに減少を示したが、他は殆んど変化せず、又その P^{32} 量で蛋白磷の漸進的の著明な減少を示し、リポイド磷は変化せず、酸可溶性磷ではむしろ増加した。

臓器組織別に見ると、小腸、脾臓で蛋白磷が最も多く、しかも小腸では臓器中最大であった。又骨髓では酸可溶性磷が最大値を示した。悪性腫瘍の場合と同様、 P^{32} 放射能計測値と化学的定量値とは略々比例した値を呈した。レ線照射の場合も同様に蛋白磷代謝の盛な脾臓、小腸では同磷分層において最も影響を受けて減少したが、酸可溶性磷は殆んど変化を示さない。その比放射能において照射前蛋白磷で脾臓は悪性腫瘍と同程度であるが、小腸は最大であって、レ線照射により最も影響を受けて減少した。酸可溶性磷の多い骨髓では照射の影響を殆んど受けなかった。

〔考按〕 以上の実験により、磷の移動は概ねその磷量に一致するも、肝臓ではリポイド磷、細胞分裂の盛な悪性腫瘍、脾臓、小腸等では蛋白磷の移動が著しく、しかも悪性腫瘍、脾臓では略々同程度であり、小腸ではその移動が特に顯著で、しかも之等移動の盛な磷分層で、レ線の影響を最も著明に受けて減少した。酸可溶性磷はレ線照射の影響を殆んど受けず、むしろ僅かに増加を示した。

6. 吉田肉腫の遊離アミノ酸について

荒木正哉、陳雲東、箕和田 潤、岡田 尚

On the Free Amino Acids of Yoshida Sarcoma

MASAYA ARAKI, SHINTO CHIN, JUN MINOWADA, HISASHI OKADA,

(Department of Pathology Kyoto Prefectural University of Medicine)

The free amino acids of Yoshida sarcoma, in which the tumor cell fraction was relatively easily obtained, was studied. As material we used Yoshida sarcoma, 5-10 days after transplantation, and as control we used normal rat blood. For the observation of the effect of nitrogen mustard (N. M.) on free amino acids, we injected methyl bis (β -chloroethyl) amine HCl 0.5 mg into the peritoneal cavity of the rat, and observed at 3, 6, 24 and 48 hours after the treatment. Free amino acids were determined by two-dimensional paper chromatography as in our previous studies.

Experimental Results. i) Normal rat blood; In blood corpuscles, glutathione, cystine, aspartic acid, glutamic acid, glycine, alanine, glutamine, valine, leucine, isoleucine, and taurine were detected. In blood serum, glutathione, aspartic acid, glutamic acid, glycine, alanine, glutamine, valine, leucine and isoleucine were

detected. ii) Early stage of ascites sarcoma (5-6 days after transplantation, or low grade of ascites retention); In the fraction of tumor cells, aspartic acid, glutamic acid, glycine, alanine and so-called "underglutamic acid" (described by E. Roberts et al.) were detected, but glutamine and taurine were barely detectable. In the supernatant fluid, the free amino acids were not detected in many cases, but aspartic acid, alanine and glutamic acid were detected in few cases. iii) Middle stage of ascites sarcoma (7-8 days, or middle grade of ascites retention); In the fraction of tumor cells, enlargement of spot-area and increase of color-intensity in each amino acid, which was detected in the early stage, were recognized, and hydroxyproline, leucine, isoleucine and glutathione appeared. In supernatant fluid amino acids were almost the same as in the early stage. In this stage the free amino acid level of tumor cell fraction became higher in proportion to the grade of ascites. iv) End stage of ascites sarcoma (9-10 days, or higher grade of ascites retention); In the tumor cell fraction, besides the all amino acids which were detected in the earlier stages methionine, valine and threonine appeared and increase of taurine and "underglutamic acid" was remarkable. In supernatant fluid glutathione, aspartic acid, glutamic acid, glycine, alanine, threonine and hydroxyproline appeared in addition to aspartic acid, glutamic acid and alanine. At the stage near to death, in tumor cell fraction arginine, histidine, lysine, tyrosine and cystine appeared in addition to the above mentioned free amino acids, and each amino acid increased. In the supernatant fluid, the content of free amino acids increased and was remarkably higher than in the tumor cells, while in earlier stages it was lower in supernatant fluid.

v) Ascites sarcoma treated with N. M. (5 days after transplantation): a) Tumor cell fraction; After 3 hours glutathione, cystine, threonine, serine and lysine appeared in addition to the free amino acids described in non-treated case. After 6 hours lysine disappeared, but after 24 hours free amino acids content decreased remarkably and cystine, glutathione, alanine, threonine and "underglutamic acid" disappeared. After 48 hours it was almost the same as the former, and only aspartic acid and glutamic acid were detected. And then in course of time free amino acids content recovered gradually. b) In supernatant fluid no remarkable change was found in the tumor cell fraction; but after 3-6 hours glutathione appeared and after 24 hours it disappeared. vi) Nodular sarcoma; In small tumor the free amino acids content was small, aspartic acid, glutamic acid, glycine, alanine and "under glutamic acid" were detected. In relatively large tumor the free amino acids content was greater and proline, valine and glutathione in addition to the above mentioned amino acids were detected.

Tumor with N. M. injection (materials were small tumors); Free amino acids content increased after 3 hours and lysine, threonine, cystine and glutathione appeared; after 6 hours lysine disappeared; after 24 hours the content was yet high; after about 48 hours it decreased gradually, cystine and glutathione dis-

appeared and then in course of time the free amino acids content recovered gradually.

SUMMARY: Tumor cells or Yoshida sarcoma in early stage after transplantation have lower content of free amino acids. In course of time and with increase of ascites the free amino acids content increases gradually. In supernatant fluid of ascites sarcoma the free amino acids content is generally low but in the stage before death it suddenly increases. In nodular sarcoma, when it is small, the free amino acids content is low, but increases gradually with growth of tumor. Above mentioned result is similar to the case of experimental hepatoma. In fresh and growing tumor tissue the free amino acids content is very small because of being taken into protein synthesis. However when the tumor reaches the moderate size and the disintegration of tumor cells occurs, the free amino acids content increases step by step. Thus the significance of the free amino acids can be understood under two conditions, protein synthesis and proteolysis, but existence of each free amino acid itself must be explained separately in further studies. The significance of the changes in the distribution of free amino acids after N. M. injection, especially the attitudes of cystine and glutathion, which are concerned with oxidation and reduction of organism, and lysine are very interesting. (文部省科学研究費による)

附 議

吉田 英: 吉田肉腫移植ラットの系統 (Wistar 系) については如何でしたか。

陳震東: 動物は岐阜系の雑種を用い、ウイスター系のものは用いていません。

7. 癌血清蛋白の「ポーラログラフ」的研究

吉田常雄, 熊原雄一, 藤田傳太郎, 福本哲也 (大阪大学医学部第一内科)

Polarographic Studies of Serum Protein in Cancer.

TSUNEO YOSHIDA, YUICHI KUMAHARA, DENTARO FUJITA,

TETSUYA FUKUMOTO.

1933 年 Brdicka は「ポーラログラフ」蛋白波(「ボ」蛋白波)を発見し、それが蛋白のSH 基に起因するとした。間もなく血清除蛋白濾液にも「プロテオーゼ」或は「ムコ・プロテイン」に起因する同様の波が発見され、前者を第一反応、後者を第二反応と命名、癌では第一反応で低く、第二反応で高いことが見出された。その後癌特異性は否定されたが近時新しい観点から考察されつつある。余等は癌血清の両反応を健常人、非癌患者の夫れと対比す可く、蛋白の量的関係を厳密に規定し、癌摘出前後の動搖アルカリ変性に対する態度又一方血清「アルブミン」分割のボ蛋白波、蛋白商と波高との関係も併せ観察した。

実験方法は O. H. Müller, 笹井等の法に倣った。第一反応において終局蛋白窒素濃度を 4 mg/dl, 又 $G.S = \frac{1}{100}$, 第二反応では $\frac{1}{50}$ とした。血清「アルブミン」分割「ボ」蛋白波に

ついては、Majoor 法 (26.8% Na_2SO_4) に依って得た「アルブミン」液に蒸留水を加え 1.0ml となし、窒素濃度を 8 mg/dl になる様に「アルブミン」液を計った、更に夫れに変性血清では IN. KOH 0.1 ml (生血清では 0.1 ml 蒸留水) と電解液 (第一反応と同組成) 5.0 ml. を添加、終局窒素濃度を 1.3 mg/dl とした ($\text{G.S} = \frac{1}{100}$)。検流計は週期 6 秒、感度 2×10^{-10} A/mm/m, 水銀滴下時間は 2.8 秒, 「ボ」蛋白波は室温にてとり、波高は mm で表した、

実験成績。(1) 第一、第二両反応の健常人、癌、非癌疾患との比較(第1表)。第一反応では、癌は正常に比し低値をとるも著明でない。生血清より変性血清が差大で分布も広い。第二反応では癌と健常人との差著明なるも手術可能例(子宮癌)においては顯著でない。炎症は両反応とも癌と同傾向にある。鋭敏な第二反応を胃痛と胃十二指腸潰瘍、子宮癌と子宮筋腫、膣部糜爛、出血性メトロパチー。肝癌と肝硬変に就て夫々比較すると、第2表の如く癌では著高を示すに反し其他は低く特に肝硬変では著しく低い。

第1表 健常人、癌炎症の比較

			第一 反 応		第二 反 応		
			生 血 清	変 性 血 性	生 血 清	変 性 血 清	
健 常 人	11		24.5±1.4	47.5±6.0	21.0±2.3	18.4±3.9	
癌	胃 癌	13	22.0±2.8	42.7±6.1	41.1±9.8	38.9±7.9	開腹
	子宮頸癌	5	24.0±2.6	45.0±2.1	28.6±1.4	26.7±2.4	
		6	21.0±3.2	34.0±9.9	48.6±7.2	39.4±6.5	放射線療法施行
腫	そ の 他	10	21.3±1.1	37.5±5.2	46.5±10.9	40.7±9.0	肝(6例), 舌(1), 膀胱(2), 直腸(1)
肉 腫	1		22.0	39.5	47.0	43.2	
炎 症	10		20.9±2.4	35.6±6.4	39.0±10.5	32.0±10.5	結核, 肺炎, 胆管炎, 腹膜炎, 膿瘍

(2) 癌摘出術前後の「ボ」波高(第3表)。之は第一反応では、Al/Gl の動きと略々平行し、「アルブミン」波も同傾向を示す。第二反応は1ヶ月内にては、一般に正常化を欠くも術後2ヶ月のS字状部癌及術後5ヶ月の子宮癌では略々正常化を見た。

(3) 血清アルブミン分割「ボ」蛋白波: 血清「ボ」蛋白波々高と血清 Al/Gl の間には有意の相関を証し得なかった、其処で「アルブミン」分割単独に就て「ボ」蛋白波を前述の方法で験したが、第4表の如く癌では健常人に比し、血清「アルブミン」分割の活性基量の低下を認めた、更に KOH 変性に対する態度をみるに、生「アルブミン」と変性「アルブミン」の波高差即ち変性度は健常 7.5 mm に比し、

第2表 類症の比較

病 名	例数	第二 反 応	
		生血清	変性血清
胃 癌	13	41.1	38.9
胃及十二指腸潰瘍	5	23.4	20.2
子宮頸癌	9	48.0	39.4
子宮腔部糜爛	1	23.0	27.0
子宮筋腫	1	22.0	25.0
出血性メトロパチー	1	21.0	26.0
肝 癌	5	42.2	41.4
肝 硬 変 (重症例)	3	10.5	9.0

第3表 癌摘出術前後の比較

	氏名 性 年 令	手 術	血 清 蛋白窒素 (mg/dl)	Al/GI	第 一 反 応		アルブミン		第 二 反 応	
					生	変 性	生	変 性	生	変 性
胃 癌	山 〇 前		1031.8	0.56	21	44	15	21	30	36
	52 歳 後25日		719.0	1.28	24	48	17	24	30	29
	安 〇 前		764.7	0.87	21	42	15	21	38	45
	54 歳 後12日		1032.8	1.30	24	52	20	23	30	36
	岩 〇 前		835.1	0.91	15	38	12	16	62	60
	56 歳 後10日		637.1	1.17	20	47	14	19	43	50
子宮癌	藤 〇 前		1094.2	1.22	26	33	20	27	29	27
	52 歳 後1月		1125.0	0.65	19	31	15	22	32	24
	西 〇 前		920.8	0.72	23	46	14	19	28	23
	65 歳 後1月		992.9	0.82	27	47	16	23	31	27
	田 〇 前		798.2	0.92	26	46	17	21	25	26
	53 歳 後1月		824.9	1.20	27	50	19	24	18	22
S字状 部 癌	橋 〇 前		982.3	0.61	21	40	16	21	38	35
	60 歳 後2月		957.6	0.52	22	39	15	21	26	25

第4表 「アルブミン」分割蛋白液

	例数	アルブミン液	
		生	変 性
健常人	11	18.9±2.2	26.4±2.5
癌 腫	32	16.0±2.6	21.7±2.5
炎 症	10	15.6±1.4	20.0±2.7

癌では 5.7 mm で低い。同様の傾向は、先述の第一反応における生血清と変性血清間にもみられた。

総括並に考按

余等は「ボ」蛋白液第一及第二反応、更に「アルブミン」波の観察から、第二反応の癌補助診断的意義を認め、又

癌摘出術前後の動搖を觀察して本法が手術の適否、予後の判定、近時注目されつつある癌化学療法効果の一指標として用い得るものと思考する。又一方血清蛋白及「アルブミン」の活性SH基測定から癌患者における蛋白代謝の異常性を予測し得た。本反応の機構に関しては未だ不明の点多く、殊に近時第二反応起因物質に就ての研究が多い。例之、Winzlerの広汎な検索、笹井氏の肝疾患時の觀察等は注目すべきものである。余等は更に本物質の起源代謝の様相に就て目下究明中である。

文 献： 1) Prdicka, R.: Collection Czech. Chem. Comm. 5(1933) 112, 148. 2) Müller, O. H. et Danis, J. S.: J. Biol. Chem. 159(1945) 667. 3) 笹井, 江川: 京大化研報告 21(1950) 26, 22(1950) 62, 24(1951) 48, 26(1951) 54. 4) Majoor, C. L.H.: J. Biol. Chem. 169(1947) 583. 5) Winzler, R. J. et al. J. Clin. Inv. 27(1948) 609.

8. 癌患者血清蛋白について(第2報) 山口 寿, 西本 実,

田中勇一, 市原 玄, 鷗田吉房, 寺下愼治 (大阪大学微生物病研究所山科内科)

Studies on Serum Protein of Cancer Patients. (II nd Report)

HISASHI YAMAGUCHI, MINORU NISHIMOTO, YUICHI TANAKA,

GEN ICHIHARA.

我々は第 10 回日本癌学会において癌患者 40 例の血清蛋白について、その総蛋白量並びに Tiselius 電気泳動法に依る蛋白分層像及びこれが Radium 治療に依る変化を追及し、赤血球沈降反応並びに肝臓機能検査法としての Cephalincholesterin 反応, Thymol 濁濁反応との相関性について述べたが、更にその後の症例を加えて計 100 例となし、ここにその成績を第 2 報として試みた。

実験の対照としたのは当科において Radium 治療を施行した子宮癌、喉頭癌、その他少数の舌癌、皮膚癌等で専ら表在性癌腫であり、その多くは既に手術適応期を逸したる者或は術後再発性のものである。

実験方法は先述同様、入院又は外来において Radium 療法を開始する直前及び一定量の Radium 照射を終了した直後の癌患者血清について日立蛋白計に依って総蛋白量を、電気泳動研究会規則に準じて血清蛋白分層像を観察し、夫々の場合における赤血球沈降反応及び Cephalin-cholesterin 反応, Thymol 濁濁反応を併試した。

血清総蛋白量については古くより Guthmann, Loeber, Tinozyi, Bursiac, 明石, 池田, 岡田, 寺沢, 九島, 安楽諸氏に依る報告があり、一般にはその減少の傾向を認めている。我々の行った 100 例については最高 9.2 g/dl, 最低 6.4 g/dl, 平均 7.46 g/dl であり、健康人の平均 7.4 g/dl と殆んど差異を認めない。

Radium 照射により之等総蛋白量は増減相半ばするも平均において稍々減少している、又総蛋白量においては癌癌臓器別の差異、浸潤の程度、全身状態、赤血球沈降反応との関連性は著明でない。次に血清蛋白分層については Albumin は健康人の 61.8% に比して 49.4% を示し、Radium 照射に依つて更に 47.6% と減少、Globulin は健康人の 38.2% に比して 50.6% Radium 照射に依り更に 52.4% と増加した。即ち Albumin は正常時の約 0.8 倍、Globulin は約 1.3 倍となりこの結果蛋白商は正常時の 1.62 より 0.98, Radium 照射に依り更に 0.91 迄低下している。Globulin の各分層中明らかに差のあるのは α -Globulin と γ -Globulin であり Globulin の増加は主に γ -Globulin の増加に依る事が判る。この傾向は凡ゆる癌において同様に認められ Albumin に対する比率を取れば A/G と共に A/ γ -G, A/ γ -G の変動が著明である、しかも電気泳動的に得られた蛋白商は子宮癌において予後判定上の一つの手がかりとして用うる事が出来るかも知れない。

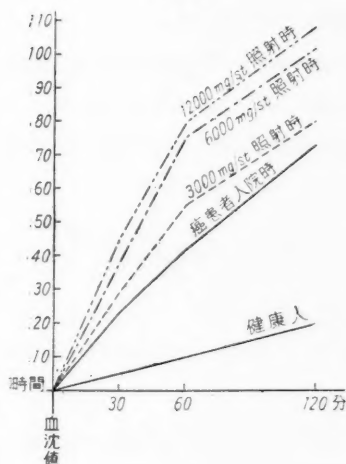
次に肝臓の蛋白代謝機能についてであるが癌患者においては多くの場合これが障碍を Cephalin-cholesterin 反応によって窺い知られる、しかも Albumin の減少、Globulin 殊に γ -Globulin の増加の著明なものに陽性率も高く、Radium 照射によって更に陽性率の上昇を認めた、但し Cephalin-cholesterin 反応陽性の場合でも Thymol 濁濁反応においては光電比色計による Maclagan 単位は5以下で陰性の成績を示す事が多い。

第1表 Tiselius 電気泳動法による血清蛋白分層像

	例数	T.P.	AL.	GL.	α -G.	β -G.	γ -G.	A/G	A/ α -G	A/ β -G	A/ γ -G
健康人	12	7.4	61.8	38.2	6.7	12.7	18.8	1.62	9.1	4.9	3.8
癌患者 Ra 照射前	100	7.4	49.4	50.6	9.2	13.6	27.8	0.98	5.4	3.6	1.8
癌患者 Ra 照射後	90	7.3	47.6	52.4	9.1	14.3	29.0	0.91	5.2	3.3	1.6

赤血球沈降反応においても癌患者にては多く亢進状態にあり Radium 治療によって更に増加するが、子宮癌患者において Albumin の減少、Globulin 殊に γ -Globulin の増加の著明なものに赤血球沈降反応の異常亢進を認め、Albumin とは負の相関を、Globulin とは正の

第2表 Radium 照射による血沈の変化



相関々係を有する様に見受けられる。

以上要するに癌患者血清の電気泳動法による分析の結果我々の期待した程の結論は掴み得なかったが、先述した子宮癌における如く各成分蛋白の構成の差異によって或る程度予後判定上何等かの指標となるのではないかと希望は抱かれる。Radium 治療による影響についても同様であるが我々は更に構想を新にしてペロナル、緩衝液を使用し α -Globulin, γ -Globulin のより詳細なる分析と Fibrinogen をも考慮に入れ症例の増加と相俟って更に臨床的に意味ある値を得たいと計劃している。

9. アゾ色素投與による白鼠肝癌生成過程における肝アスパラギナーゼについて (予報) 岸 三二, 春野勝彦 (昭和医科大学学生化学教室)

Preliminary Note on the Liver-asparaginase in the Course of Liver

Cancer Production of Rats Fed Azo Dye.

SANJI KISHI, KATSUHIKO HARUNO

発癌性アゾ色素 p-dimethylaminoazobenzene (DAB) 経口投与の白鼠肝について初期よ

り末期の肝癌生成に至るまで種々な実験日数において、アミダーゼの一種アスパラギナーゼ (Asp.) の活性度を追跡した、それには肝組織中の glycerol 抽出液を酵素液とし、基質 asparagine 溶液と緩衝液を加えて 38°C, 24 時間後発生した NH_3 を Folin 氏法に従って定量して Asp. の活性度とした。実験開始 2 週で正常値——普通食 (米) 飼育の正常白鼠の肝 Asp. の活性度——の 1/4 以下に低下し、3—4 週で最低値に達した。長期 (17—20 週) の投与により肝に病変 (内臓的正常、表面不平滑、硬変、肝癌) が表われても同様に最低値が認められた、また長期 DAB 投与の後投与を中止し、普通食に戻して 2—3 週飼育した白鼠については、肝病変に拘わらず正常値に近い値を示した、但し肝癌の Asp. はこの中絶実験でも上述の継続実験でも差異はなく最低値であった。これらの事実から DAB は肝 Asp. に対する一酵素毒であって、DAB 投与中は肝 Asp. 作用を阻止する。しかし発癌に至るまでは肝は本来の Asp. を失っているのではないことは中絶実験で明らかである。癌化するに及んで始めて Asp. の喪失がみられる。牛肝末 (制癌物質) を普通食に加えて飼育した白鼠の肝 Asp. 活性度は正常値より極めて顕著 (2 倍近く) であった。牛肝末と DAB を同時に与えた実験では様々の活性度を示した。DAB のみの投与であれば 3—4 週で最低値であるが、その時期にも尙極めて高い値を示したのもあった。DAB 投与により間断なく Asp. 活性度を低下させる作用に牛肝末が混在して拮抗性に働くことが牛肝末の制癌物質たる説明の端緒となると考える。

他のアゾ色素 o-aminoazotoluene (OAT), p-aminoazobenzene (AB) 投与の初期実験について DAB 投与の場合と比較してみると、Asp. 活性度を低下させる作用の強さは、強いものから、DAB, OAT, AB の順序であった。アゾ色素の発癌性の強弱、有無に関連性のあることを思わせる。(文部省科学研究費による)

附 議

田頭勇作： お話になりました 1. Asparaginase Activity の変化はすべての腫瘍に共通とみなしてよいだろうか。

2. Asparaginase Activity の cancer の metabolic cycle における意義は？

岸 三二： 1. 水原氏の家兎内腫、Greenstein 等のマウス、ラットの肝癌についての Asparaginase 活性度の減少の仕事等が他にあります。

2. 解りません。

田中伸一： 他の酵素乃至は化学成分についてこのような事が知られているが、Asparaginase の活性度の低下が、前癌状態を意味するか、すでに癌性変化を意味するかが興味ある問題である。

岸 三二： 発癌と Asparaginase 活性度の減少との直接の関係はいえませんが、ただアゾ色素投与の初期から活性度の減少がみられること、そしてこの状態が長くつづくことがアゾ色素による発癌となると考えております。

中原和郎： Pyruvate により賦活試験はおやりになりましたか。肝臓に特有といわれている所謂 Asparaginase II が Pyruvate で賦活されるということですからお伺いします。

岸 三二： われわれは Asparaginase の一つの賦活剤である phosphate はそれ自身を緩衝液としてつかっておりますのである程度みたつもりでございました、然し焦性葡萄糖塩の賦活性をみたいと思っております。Greenstein 等の様に肝 Asparaginase の Fraktion について分けて調べてはおりません。

10. 胃癌及び胃粘膜の三蛋白分層における化学的並に生物

学的比較研究 益川 東 (東北大学医学部医化学教室・武蔵外科教室)

Comparative Studies on Three Protein Fractions of Gastric Cancer and Gastric Mucosa. AZUMA MASUKAWA

吾教室の癌高級成分研究の一端として胃癌組織及び正常人胃粘膜より A) 氷醋不溶蛋白分層 I (pH 2.0 不溶), B) 氷醋不蛋白分層 II (pH 2.0 可溶) 及び C) 氷醋可溶蛋白分層を分離、精製し、その物理的、化学的並に生物学的諸性状の比較検討を行った、実験の詳細はトーホクジャーナル誌上に発表の予定であるのでその要点のみを記載する。

実験：手術的に得た胃癌組織 1.3 疋、胃粘膜 2.2 疋を各血液型毎に別箇にアルコールで脱水、乾燥する。A 型胃癌について述べるときアルコール煮沸抽出を行い類脂体を除き、次いで水抽出を行い 1) pH 4.5 不溶の分層、2) 氷醋可溶蛋白分層、3) 炭水化物、4) 類脂体の 4 分層に分離する。

精製法：1) pH 4.5 不溶の分層を更に pH 2.0 不溶分と可溶分に厳密に分離、その各々について pH 9.0 ($\text{Ba}(\text{OH})_2$) 不溶分、氷醋可溶分等を除き、燐反応陰性となる迄精製し、灰白色粉末の A 分層 105 mg 及び白色粉末の B 分層 510 mg を得た。

2) 氷醋可溶蛋白分層を更に $\text{Ba}(\text{OH})_2$ 及び HCl 等で処理して核酸、酸性並に塩基性蛋白等を除き、電解透析を行い、淡黄、粗粒状の粉末の C 分層 105 mg を得た。

イ) 物理的並に化学的性状 1) 溶解性：以上精製せる A、B 分層は弱塩基性で溶解し、酸性で潤滑を生じ、硫酸安門及び三塩化醋酸で沈殿を生ず。B はピクリン酸で沈殿を生じない。C は水及び弱酸性にても透明に溶解する。

2) 定性分析：燐反応は完全乃至殆ど陰性、Biuret, アミノ酸諸反応、Molisch, Hexuron 酸、Methylpentose 及び尾崎-鶴見反応等陽性で、3 分層共殆ど類似の性状を呈す。

3) 定量分析：窒素、Hexosamine、非アミノ糖、灰分等の定量の結果は第 1 表の如くで、胃癌と胃粘膜の各相応の分層は殆ど同じ組成を示すが、多少の一致せぬ点は溶解性類似の蛋白が見入せるためと考えられる。

4) 比旋度及び同種凝集阻止作用：胃粘膜の同一分層は血液型により比旋度が相異なるが、胃癌では殆ど差が無い。又同種凝集阻止作用も胃癌の分層は型特異性を示すが、作用は胃粘膜のものよりも極めて弱い。

5) Paper chromatography：塩酸にて加水分解し、二次元法により検索せる結果 15 乃至 17 種のアミノ酸が認められ、各分層共胃癌と胃粘膜で殆ど差が無く、唯 C 分層では Phenylalanine 殊に Tyrosine が胃癌には極めて少い様に思われるだけである。構成分としては B 分層では chondrosamine, glucosamine, galactose, methylpentose 及び微量の man-

nose, C分層では chondrosamine, galactose, 及び methylyentose に相当する spot が得られ、胃癌と胃粘膜で差が無い。

6) Tiselius 電気泳動曲線：胃癌と胃粘膜のC分層は泳動曲線が極めて類似するが(第1図)、3成分を示す所のB分層(第2図)は泳動曲線が相異なる。このBにおける所見は胃痛、胃粘膜の相応する分層が互に定量的に殆ど同一組成である事から考えると、成分の形成は charge 等に相異があると解される。

第1図 Tiselius 電気泳動曲線
分層C
氷醋酸可溶蛋白

1) 胃痛

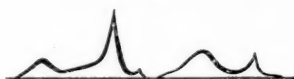


2) 正常胃粘膜



第2図 Tiselius 電気泳動曲線
分層B
氷醋酸不溶蛋白 (pH 2.0 可溶)

1) 胃痛



2) 正常胃粘膜



ロ) 生物学的性状 1) 沈降反応：胃痛、胃粘膜及び胎盤免疫家兔血清に対する沈降反応の結果は (i) A分層は抗胃痛血清に対しては胃痛、胃粘膜共 6000 倍、抗胃粘膜血清に対しては胃痛 2000 倍、胃粘膜は 3000 倍稀釈迄陽性で胃痛と胃粘膜で殆ど差が無い、(ii) B分層も類似の関係にあるが抗胃痛血清を胃粘膜のBで吸収すると胃痛のBに対しては 50 倍迄反応し、胃粘膜のBには全く反応しない。之は胃痛の分層に免疫学的差異があると解すべきで、本分層の泳動曲線の相異と共に注目さるべきである。(iii) C分層は胃痛、胃粘膜共抗胃痛血清に対しては 100 倍、抗胃粘膜血清に対しては 50 倍迄陽性で3分層中反応が最も弱い。抗胎盤血清に対しては両組織共A, B, Cの分層は殆ど反応しなかった。この問題については多くの入念な実験を計画しているが、とも角免疫学的に胃痛と胃粘膜で相異がある事は認められる。

2) 溶血力：胃粘膜のB, Cは 400 倍稀釈迄溶血力が認められたが胃痛の各分層には殆ど無かった。

3) 痛皮内反応：痛患者及び対照例に対する皮内反応の結果は胃痛のA分層は痛患者 17 例中 16 例、対照例 12 例中 2 例 (境界 31 mm)、B分層は痛患者 23 例中 20 例、対照例 17 例中 3 例 (境界 30 mm)、C分層は痛患者 14 例中 12 例、対照例 13 例中 1 例 (境界 27mm)、純粋な炭水化物では痛患者 15 例中 13 例、対照例 7 例中 1 例 (境界 20 mm) が陽性で、胃痛の4分層共痛患者には対照例に比較して著明に反応する。しかるに胃粘膜の各分層は発赤は来すが一般に軽度で、且つ痛患者と対照例の間に差が認められない。かく胃痛の種々の分層が痛皮内反応を一様に呈する事も本態追求上興味ある事と思われる。(文部省科学研究費による)

第1表 定量分析, 比旋度並に同種凝集阻止作用。

	A) 氷醋酸不溶蛋白 I (pH 2.0 不溶)			B) 氷醋酸不溶蛋白 II (pH 2.0 可溶)			C) 氷醋酸可溶蛋白			
	胃 癌		胃粘膜	胃 癌		胃粘膜	胃 癌		胃 粘 膜	
	A 型	O 型	A 型	A 型	O 型	A 型	A 型	O 型	A 型	O 型
Nitrogen	12.3	13.0	14.2	9.5	9.7	10.3	9.7	10.7	9.2	10.5
Hexosamine	7.9	6.1	5.9	20.0	21.2	20.8	11.9	10.6	13.7	13.5
Non-amino sugars as galactose										
By the orcinol r.	8.8	8.7	8.4	20.1	21.0	18.0	18.9	13.8	16.4	16.0
By the indole r.	14.9	16.5	16.8	27.1	28.6	27.8	21.2	20.0	19.8	20.3
By the diphe- nylamine r. I	14.3	12.3	10.8	35.2	36.2	32.8	22.4	25.7	24.5	27.2
Ash	11.1	11.7	12.6	4.2	3.9	2.7	18.7	16.6	5.0	10.7
$[\alpha]_D$ (in water)				-26.8°	-25.1°	-41.0°	-50.9°	-51.8°	-40.6°	-55.0°
Anti-isoaggu- lutinative force	$1:4 \times 10^2$	$1:8 \times 10^2$	$1:8 \times 10^2$	$1:2 \times 10^3$	$1:4 \times 10^3$	$1:10^6$	$1:4 \times 10^2$	$1:2 \times 10^2$	$1:2 \times 10^3$	$1:1.6 \times 10^3$

附 議

武田勝男： われわれの実験的研究では腫瘍の免疫反応は凝集, 沈降反応より補体結合反応でやや特異的と思われるものが現れる。補体反応を繰せられしや。

11. 吉田肉腫の廿日鼠血液像, 血液及び肝臓カタラーゼに 及ぼす影響 柚木一雄 (鹿児島医科大学佐藤内科)

On the Effects of Yoshida Sarcoma on Blood Picture, Blood and Liver Catalase Activity in Mice KAZUO YUNOKI

腫瘍の生化学的特性は種々の点においてその発生母地と違ってくる。肝臓癌の酵素像については、カタラーゼ、アルギナーゼ、d-アミノ酸オキシダーゼ等が正常の肝臓に比して減少してくる事は既に多くの研究者の認める所である。肝臓以外に悪性腫瘍が発生した場合でも之等の肝臓内酵素は敏感に反応して減少の傾向を示し、肝癌化の方向に傾いてくる。即ち肝臓は遠隔の場所にある悪性腫瘍の影響を受けて悪性腫瘍的な性質を帯びてくるものと言える。Greenstein によれば肝臓カタラーゼの減少が之等変化のうち最も著明な変化であると言う。しかも肝臓カタラーゼ活性度に対する腫瘍の影響は可逆的であって、生体に腫瘍が発生すれば減少するが、腫瘍が消失すれば再び正常に復してくる事も確められている。我々はこの可逆性の問題を廿日鼠異種移植吉田肉腫において確める事が出来たのでここに報告する。

実験 吉田肉腫細胞を廿日鼠腹腔内に移植すると最初2,3日間は腫瘍細胞の増殖が著明で分裂像も認められ腹水を生ずるが、次第に腫瘍細胞は変性を来し単球に食食されて10日以後の

腹水には全く認められなくなる。吉田氏は肉腫を移植した廿日鼠腹水をラッテに逆移植して、腫瘍細胞が廿日鼠体内で9日迄は生存し得る事を確めている。私は肉腫移植7日目のラッテ腹水 0.1 cc を廿日鼠腹腔内に移植して、移植後2, 4, 6, 9, 12 日目と逐次日を追って血液像、血液及び肝臓カタラーゼ、脾臓重量等の消長を検索した。廿日鼠腹水の塗抹標本において6日迄は腫瘍細胞の存在を確認したが、それ以後は腹水量は増加しているが殆ど半球のみで腫瘍細胞を認める事が出来なかった、即ち廿日鼠腹腔内に吉田肉腫を移植する場合遅くとも10日迄には自然治癒を来すものと思われる。

各群5例宛について測定した結果を推計学的に一様性の検定法に従って考察すれば、(F=2.62, $\alpha=0.05$)

白血球、 $F_0=2.89$ Fより大であるから等平均値の帰無仮説はすてられ有意の差があるといえる。

赤血球、 $F_0=5.89$ Fより大であるから有意の差があるといえる。

血色素、 $F_0=6.63$ Fより大であるから有意の差があるといえる。

血液カタラーゼ、 $F_0=3.81$ Fより大であるから有意の差があるといえる。

血液カタラーゼ係数、 $F_0=1.31$ Fより小であるから等平均値の帰無仮説はすてられない。

故に有意の差は認められない。

血色素カタラーゼ係数、 $F_0=4.07$ Fより大であるから有意の差があるといえる。

肝臓カタラーゼ、 $F_0=3.66$ Fより大であるから有意の差があるといえる。

肝臓重量係数、 $F_0=0.65$ Fより小であるから有意の差はないといえる。

脾臓重量係数、 $F_0=1.68$ Fより小であるから有意の差はないといえる。

即ち貧血、肝臓カタラーゼの減少が認められる。血液カタラーゼ係数には有意の差が認められないから血液カタラーゼの減少は貧血によるもので絶対量は著明な変化はなく、肝臓カタラーゼと消長を共にしない事が判る。この点は Greenstein も既に認めている所である。血色素量は赤血球数に比し減少が著明であるようである。

なお各群の母集団平均値の信頼限界を95%の信頼度で求めると移植直後から著明な貧血、肝臓カタラーゼの減少が認められるが、腫瘍の自然治癒と共に正常値に復してくるようである。又脾臓重量にはこれだけの実験からは有意の差は認められなかったが日と共に増大してくるようである。以上の結果を総合すれば、廿日鼠腹腔内に吉田肉腫を移植して生体に腫瘍の存在する間は貧血、肝臓カタラーゼの減少が認められるが、腫瘍の自然治癒と共に正常に復してくる。即ち吉田内腫異種移植実験において観察した癌悪液質類似状態は全く腫瘍細胞の影響によるもので可逆的である事が判った。

附 議

中原和郎： これ等のカタラーゼ等の変化に、癌細胞によるというよりも癌細胞の特殊成分（トキソホル

モン) によるといい度い。荷重組織のホモゼネートをマウスに注射しその肝カタラーゼに及ぼす影響をすることによって該荷組織のトキソホルモンの粗雑定量が出来ることを追加する。

12. 肝癌生成過程における白鼠肝カタラーゼ

森 和雄, 百木せい子 (昭和医科大学, 医動物学教室)

Catalase Studies on the Liver of Rats in the Course of Liver Cancer

Production. KAZUO MORI, SEIKO MOMOKI

p-Dimethylamino azobenzene (Butter Yellow) による実験的肝癌生成過程において、白鼠の肝カタラーゼが実験日数に応じて減じて行くという報告は既になされている。著者等は同様な肝癌生成実験で、白鼠に Azo- 色素を与え、その後正常食にかえして後の肝カタラーゼを測定したところ、実験直前まで Azo- 色素を投与した白鼠のそれとかなりの差異のあることを見出した。

カタラーゼ測定には Battelli-Stern 装置を用い、酵素液の作製も従来の諸報告に従った。但し酵素液の酸度は、予備実験に際して、正常肝においても、又 Butter-Yellow 投与白鼠肝においても最適と認められた pH 8.5 を用いた。

木下法に従い Butter Yellow 白米食で 14 週に亘って白鼠を飼育した後、動物を 2 群に分けた。即ち 1 群は実験当日まで Butter Yellow 白米食を与えつづけ、他の 1 群は Butter Yellow 投与後正常白米食に切替え、2 週乃至 3 週を経て実験に供した。

実験に際し白鼠を出血死せしめ、その肝を病変に従って肉眼的正常、表面不平滑、肝硬変並に肝癌の 4 段階に分け、その各々の肝カタラーゼ作用を測定した。

実験結果は表 1 に示した。表に明らかなように、実験当日まで Azo- 色素の投与を受けた動物群 (I) の肝カタラーゼ量は肝の病変が進行するにつれて階段的に減じている。そして肝癌では遂に痕跡的となっている。これらの結果は従来の報告と完全に一致している。

他方 Butter Yellow 投与後、正常食にかえした動物群 (II) の肝カタラーゼ量は、上記つ

区分	I 群		II 群	
	例数	肝カタラーゼ	例数	肝カタラーゼ
肝所見				
対 照	10	5.8	10	5.8
肉眼的正常	7	5.2	6	6.0
表面不平滑	7	4.3	10	6.2
肝 硬 変	10	2.7	23	4.7
肝 癌	5	0.8	7	0.9

ぜー量との差異は少く、むしろ増量する傾向がある。而うして肝硬変の場合には正常肝カタラーゼ量の 80 % 程度に減じている。更に肝癌では、第 I 群の場合と同様痕跡的な値を示すに過ぎない。即ち第 II 群における、肝カタラーゼの消長は、肝の病変の進行に従い必ずしも平行的に減じる傾向を示さないことは注目に値する。

Miller 等によれば、Butter Yellow 攝取白鼠の肝内に Azo-色素が遊離して或は肝蛋白と結合の状態で存在し、これらの色素は白鼠を正常食にかえた場合、間もなく消失するという。又肝癌組織中にはこの蛋白結合色素が存在せぬことも報告されている。

前記実験結果を按ずるに、第Ⅰ群並に第Ⅱ群の動物の肝カタラーゼ作用にあらわれた差異は、それらの肝組織中に含まれる Butter Yellow 或はその分解物の有無に、一義的にせよ二次的にせよ大いに関係があるのではなからうか、このことは肝癌組織の場合、両群の動物間にさしたる差のない点は、それら組織中に蛋白結合 Azo-色素が存在せぬことによつてうなづける。

上記の実験に平行して行なわれた肝組織の全鉄量の測定研究の結果は(別報)、それぞれの肝カタラーゼ量は必ずしも、その組織の全鉄量に比例しない事を示した、(文部省科学研究費による)

附 議

福岡文子：肝カタラーゼ作用測定の時、肝臓の漉流をなさったでしょうか

之は O₂ 量の低い時に問題ないが高い場合には漉流してみる方が良いと思われ、病的組織の場合には特に血球の破壊等が考慮されますからこの点を申し添えさせていただきます。

浅野 定：肝カタラーゼの定量方法に関して、私は酵素の反応法に Lolles 法の Sumner 変法を行っているが、その酵素液の調製にさいして臓器を室温に永くおいたり、又特に homogenize してから速かに酵素力が低下するのを見えています、それで臓器を切り出した後直ちに凍結させて -10°C 以下に保ち、反応を行う直前に homogenize すれば、定量誤差を少くできる事を知りました。こうして正常動物の多数について、ラッテは新鮮肝 1g 当りの Katf であらわして 50~70、マウスは 40~60 家兎は 18~22 という正常範囲を得ています。これは従来の報告に比べ変動範囲がせまく、絶対値として Cancer-Research (1950) に Dounce & Shenewise が同じ方法を用いて出している値の 2 倍に近いものです。悪性腫瘍と肝カタラーゼとの関係が重要な問題となっていますが、その定量方法について充分注意を払わねばならぬと考えます。

13. 癌(特に胃癌)における「カタラーゼ」の研究

井口良治 (岡山大学医学部津田外科教室)

Study of Catalase in Cancer (especially Stomach Cancer) RYOJI IGUCHI

津田外科教室において、ワールブルグ氏検圧計を用い、胃癌患者の肝臓、胃癌組織、附属淋巴腺、血液、骨髓血の「カタラーゼ」(以下「カ」と略)を測定し、対照として胃潰瘍患者のそれらと比較し、次に述べる如き結論を得た、

1. 胃癌患者肝「カ」は胃潰瘍患者肝「カ」より減少しているが、その程度は特に著明ではない。
2. 胃癌組織は胃癌胃粘膜より「カ」量が少く、又胃潰瘍胃粘膜より更に「カ」量少い。
3. 胃癌組織「カ」と癌の型或は組織学的分類、並びに癌潰瘍における場所の相違との間に一定の関係を見出す事は出来ない。

4. 胃痛胃附屬淋巴腺は胃潰瘍胃附屬淋巴腺より「カ」量が少く、同一胃痛胃に附屬する淋巴腺では転移の認められるものが転移のないものより「カ」量が少い。

5. 血液、骨髓血「カ」は共に痛患者において減少し、「カ」係数、血色素「カ」係数も同様の態度を示す。

6. 血液、骨髓血「カ」共に手術可能例で癌が除去された場合、術後は術前より増加する傾向を有し、手術不能例では却って減少する傾向がある。

14. 体液内殊に胃液 β -Glucuronidase activity の測定

芝 茂, 木本静廣, 辻 治 (大阪大学微生物病研究所附屬病院外科)

Measurement of the " β -Glucuronidase" Activity in the Body Fluid, especially Gastric Juice. SHIGERU SHIBA, SHIZUMA KIMOTO, OSAMU TSUJI

胃癌の酵素に関する研究という点で吾々の行いました実験と一致する所があるのでここに追加します。

胃癌、胃潰瘍を対象として胃液内 β -Glucuronidase (β -G.) activity を測定した所次の結果を得た。

1. 手術的、病理組織学的に又X線学的に確定された 22 例中その胃液内 β -G. 値は胃癌 8 例は 1 例をのぞく他陽性を示し、胃潰瘍 10 例正常 4 例においては陰性を示しました。

2. 上記の胃癌であって陰性を示した症例と全く似た幽門狭窄を伴う胃癌の症例について実験した所、

A. X線撮影後 72 時間で胃洗滌を行いその後 20 時間で胃液採取を行ったものでは陽性、その時胃洗滌を行って置き、その 4 時間後に採取した胃液については陰性、その場合も又胃液採取後胃洗滌を行っておき、その 12 時間後に採取したものでは強度陽性を示した。その直後 X線撮影を行ったが、その 48 時間後の Ba を含む胃液については陰性を示した。

B. その強度陽性を示した胃液を氷室内 24 時間、48 時間、84 時間、8 日間放置したがその β -G 値には大した変動はなかった。

同一の胃液を 38 度内孵卵器に保温すると 48 時間後及び 72 時間後のものにはその減弱を認めた。

C. 同一強度陽性の胃液 1 cc に硫酸 Ba 粥 1 cc を加え、氷室内、及び 38° 孵卵器内に放置したが、それぞれ 24 時間目に減少しその後 1 週間目においても大した変動はなかった。

D. 同一強度陽性の胃液を HCl で 30 度及び 50 度に補正したものにおいては、どちらも、直後のものも氷室内 24 時間放置のものも、38 度孵卵器内 24 時間保温したものも陰性を示した。

E. 蒸留水に血液を1滴加えたものも、胃液に血液を1滴加えたものも弱陽性の価を示した。

目的： 胃液内 β -G 値の測定によって胃癌、胃潰瘍の補助鑑別診断法の一つとしたいと思っております。

15. 癌轉移リンパ節のカタラーゼについて

小林秀夫 (癌研、附属病院放射線科)

On Catalase Activity of the Lymphnode with Cancer Metastasis.

HIDEO KOBAYASHI

癌腫の分泌するトキソホルモンは、肝臓のカタラーゼ作用を減少させ、しかもこれは担痛動物に特有であるということが既に中原、福岡によって明らかにされた。しかしこれを分泌する癌組織自体のカタラーゼに関しては未だ実験的な証明がみられないけれども、中原は少いというよりは殆ど無いものであろうと述べられている。

私は他の実験において、癌患者の血液カタラーゼ量は、本質的に健康人のそれと差異のない事を知り得た。しかしながら癌組織はかようにカタラーゼに富んだ血液を豊富に含むため、予めかかるものの影響を取り除いた癌組織のカタラーゼ作用を測定することは困難である。従って私は、かかる影響の比較的少ないと思われる転移リンパ節の癌組織について調べてみた。その結果は、癌組織のカタラーゼ作用は可成り減少していることが認められ、なおそれは転移陰性リンパ節組織のカタラーゼ作用と明かに比較対照することが出来た。

実験材料： 主として耳鼻咽喉科領域の癌患者 49 例から剔出された所属リンパ節の中、100 箇をえらんで材料とした。

実験方法： リンパ節を最も広い剖面において半切し、その1片から肉眼的に Necrose と認められる部位を避けて、癌組織 (癌) の中心に近い所、末梢部、癌浸潤の及ばない所、転移陰性のものの炎症性或はしからざる所等種々なる場所を選んで、その 100 mg を採取し、乳鉢で充分すりつぶした後、M/15 磷酸緩衝液 10 cc を加えて小ビーカーに移しとり、氷室において1時間浸出したものの上清を酵素液とした。次いでこの酵素液 1 cc を磷酸緩衝液を溶媒とする $N/25H_2O_2$ に、 $0^\circ C$ の下に1分間作用させ、10% H_2SO_4 4 cc を加えて反応を停止させた後、2 cc の Microburet を用いて $N/10 KMnO_4$ 液で滴定、残存する H_2O_2 量を知る事によってカタラーゼ作用を測定した。

実験成績： (1) 転移リンパ節のカタラーゼ、転移リンパ節の癌組織 (癌) のカタラーゼは 5 以下であって、1~3 のもの最も多く、43 箇中 24 箇 (55.8 %) を算したが、これらの値には又材料の採取部位による差異が認められ、癌腫の中心に近づく程カタラーゼ作用は減少するという傾向が見られた。

しかし肉眼的にもその剖面所見が、明らかに未だ癌浸潤の及ばない周辺組織、或は転移の初期で癌腫が組織学的検索によって初めて発見し得る程度のリンパ節組織のカタラーゼは 6~11 を示した。

(2) 転移陰性リンパ節のカタラーゼ。組織学的にも転移の証明されないリンパ節の多くは隠元豆大以上の軟かく腫大したリンパ節で、組織学的に種々なる程度のリンパ球増加、芽中心肥大、リンパ洞拡大、プラズマ細胞その他の炎性細胞浸潤等が認められたが、これらのものの組織カタラーゼは 5~19 を示し、7~10 のもの最も多く、42 箇中 28 箇 (66.7%) を算した。豌豆大で剖面灰白乃至淡黄色の、正常と認められたリンパ節の組織カタラーゼは 6~8 を示した。2 例の上顎癌患者から剔出されたリンパ節のカタラーゼは 5 以下の低い値を示したが、これらのリンパ節は組織学的に部分的の壊死傾向が認められた。

結論：(1) 転移リンパ節の癌組織(腫)のカタラーゼは 5 以下であって、癌浸潤のない組織のそれに比して明らかに減少を示し、癌邊の中心程減少して 0 に近づく。このことから癌組織のカタラーゼは炎性細胞や血液などの影響を除けば殆ど 0 に等しいものであると推定される。

(2) 転移リンパ節の未だ癌腫に侵されない部分の組織カタラーゼは、転移陰性リンパ節のそれと差異がない。従って癌組織は、その周囲の健常組織のカタラーゼに対してはなんら影響を与えないものであると考えられる。(文部省科学研究費による)

16. 子宮頸癌患者帯下の家兎催貧血作用について

第 1 報 赤血球数減少作用 増淵一正, 皇山耕吉, 梅田眞男 (癌研・婦人科)

On the Anemic Function of the Vaginal Discharge of the Cervical Carcinoma to the Rabbit. Ist Report: Reduction of the Red Blood Cell Count.

KAZUMASA MASUBUCHI, KOKICHI HATAKEYAMA, MASAO UMEDA

癌悪液質の本態として癌腫毒を解明せんとする研究は従来数多くあるが、癌における著明な現象として Greenstein により認められた「肝カタラーゼ減少」の事実を手懸りとして遂に中原、福岡により Toxohormone が抽出され、この方面の研究は最近漸く旺んになって来た。

癌悪液質の症状として第一に認められる貧血は、出血による二次的なもの、或は二次感染、栄養障碍等々による以外に、癌腫毒自身による直接的一次的貧血作用の重要性が考えられなければならぬ。このことは、癌移植実験において、癌移植後貧血状態を呈して来て、癌の発育の増大につれてその度合を増大することにより明かである (O. Backofen 1933, Tayler & Pollack 1942.)。著者等は、子宮頸癌患者の帯下より、何等かの癌腫毒を追求せんとし、家兎に対し催貧血性作用を有するものを得たので、第一報として赤血球減少作用について報告する。

I. 第 1 実験 1. 実験方法。(イ) 試験液：子宮頸癌患者の帯下を約 10 cc 乃至 20 cc の

Ringer 氏液で洗いつつスポイトで吸引して採取し、之を遠沈して沈澱物を除き、100°C 5 分間加熱した後濾過したもの。(使用時再び 100°C 5 分間加熱し、pH 7.0 とする)。対照帶下も同様処理による。(ロ) 実験動物： 2 kg 内外の雌性家兎を同一食餌で相当期間飼養したものの。(ハ) 処置前家兎赤血球数の平均値並に動搖範圍の測定： 週 2 回づつ 3~4 回測定する。赤血球用 Mélangeur は各実験例毎に同じものを使用し、血算値 5 個の平均を測定値とした。各実験例の処置前平均値の動搖範圍は、 $\pm 2.0\%$ を超えなかった。尙採血は耳静脈を充分怒張させて皮下注射針で刺し、流出する初めの 1 滴は拭去し続出する血液を用いた。(ニ) 実験： 試験液 10~15 cc (pH 7.0) を耳静脈に注射する。注射後 24 時間、2 日、3 日と逐日赤血球数を測定し、処置前の平均値範圍内に回復するまで追求した。

2. 実験成績：(イ) 頸痛帯下例 19 例について、第 1 表に示す如く著明な減少を見た。24 時間後の赤血球数減少率を推計学的に検定して有意の減少率を示すことを証明した。尙回復までに 3~10 日を要した。

第 1 表 子宮頸痛患者帯下注射による家兎赤血球数の変動

No.	処置前	注射後 1 日	2 日	3 日	4 日	5 日	6 日	7 日	8 日	9 日	10 日
1	637 ^万	545 (-14%)	543 (-15%)	553 (-12%)	608 (-5%)	636 (-0.1%)					
2	460	409 (-11)	406 (-12)	457 (-0.6)	459 (-0.2)						
3	501	415 (-17)	432 (-14)	431 (-14)	485 (-3)	502 (+0.1)					
4	518	461 (-11)	462 (-11)	471 (-9)	487 (-6)	508 (-2)	521 (+0.5)				
5	470	431 (-8)	421 (-10)	430 (-8)	442 (-6)	466 (-1)	472 (+0.4)				
6	637	573 (-13)	572 (-13)	574 (-13)	585 (-11)	595 (-9)	605 (-8)	630 (-4)	660 (+0.4)		
7	633	555 (-12)	548 (-13)	549 (-13)	565 (-11)	583 (-7)	591 (-7)	595 (-6)	599 (-5)	620 (-2)	635 (+0.3)
8	612	539 (-12)	540 (-12)	538 (-12)	559 (-9)	610 (-0.3)					
9	639	571 (-11)	570 (-11)	610 (-4)	633 (-1)	640 (+0.3)					
10	570	502 (-12)	503 (-12)	507 (-11)	530 (-7)	559 (-2)	572 (+0.3)				
11	640	544 (-15)	543 (-15)	549 (-14)	556 (-13)	592 (-8)	637 (-0.4)	641 (+0.1)			
12	528	474 (-12)	473 (-12)	485 (-10)	496 (-8)	517 (-4)	542 (+0.7)				
13	468	400 (-14)	399 (-15)	405 (-13)	421 (-10)	440 (-6)	462 (-1)	471 (+0.4)			
14	560	495 (-12)	520 (-7)	543 (-3)	561 (+0.1)						
15	619	592 (-4.3)	582 (-6)	584 (-6)	593 (-4)	618 (-0.1)					
16	631	539 (-15)	530 (-16)	535 (-15)	537 (-15)	540 (-15)	563 (-11)	595 (-6)	621 (-1)	627 (-0.6)	
17	577	481 (-17)	500 (-13)	525 (-9)	560 (-3)	575 (-0.3)					
18	638	582 (-9)	570 (-11)	576 (-10)	595 (-6)	607 (-5)	631 (-1)				
19	551	505 (-8)	509 (-7)	538 (-2)	556 (+1)						

(ロ) 非癌帶下例 10 例については第 2 表に示す如く、いずれも変化を認めず。

第 2 表 非癌患者帯下注射による影響

No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
処置前	461万	606万	420万	458万	518万	420万	421万	637万	270万	554万
注射後第 1 日	464	608	420	456	519	421	422	638	469	552
第 2 日	465	604	421		517				471	549
第 3 日	463		420							

(ハ) Ringer 氏液 (10 cc, 20 cc) のみの対照例では変化を認めず。

II. 第 2 実験 上記実験により、子宮頸癌帯下中に家兎赤血球数を著明に減少させる物質が含まれていることが判ったので、次の実験を試みた。即ち、(イ)前記方法で採取した帯下原液を第 3 表の如く処理して得たアルコール沈渣物について実験した。(この物質は原液 500 cc より約 100~160 mg の収量がある。)

第 3 表 アルコール沈渣物採取過程

帯下原液	→ 1/10 に濃縮 → 遠沈	- 上清	+ 2 倍量 → 遠沈	- 沈渣	→ 乾燥する (試験物)
			アルコール	- アルコール可溶部	
		- 沈渣			

第 4 表 アルコール沈渣物注射による影響

No.	注射量	処置前	注射後第 1 日	2 日	3 日	4 日	5 日	6 日	7 日	8 日	9 日	10 日	11 日	12 日	13 日	14 日	15 日	16 日	17 日
1	160 mg	585 万	519 (-12%)	510 (-13%)	510 (-13%)	522 (-11%)	538 (-8%)	545 (-7%)	552 (-6%)	579 (-1%)									
2	175	606	536 (-12%)	526 (-13%)	516 (-15%)	520 (-14%)	522 (-14%)	546 (-10%)	574 (-5%)	604 (-0.3%)									
3	100	626	556 (-11%)	552 (-12%)		545 (-13%)	550 (-12%)	564 (-10%)	576 (-8%)	574 (-8%)	607 (-3%)	632 (+1%)							
4	100	570	470 (-18%)		456 (-20%)	463 (-19%)	485 (-15%)		537 (-5%)	573 (+0.5%)									
5	100	453	420 (-11%)	424 (-10%)		410 (-13%)		394 (-16%)	430 (-9%)	470 (+0.0%)									

第 5 表 Toxohormone (銅塩) 注射による影響

No.	1	2	3	4	5	6	7
注射量 mg	5mg	10mg	10mg	25mg	25mg	3 mg	42mg
処置前	607万	647万	549万	653万	621万	552万	454万
第 1 日	595	645	551	645	625	549	452
第 2 日	596	652	552		630		457
第 3 日	605						455

実験例5例についてその成績は第4表に示す如く、24時間後に赤血球減少率10%以上を認めた。回復には12~17日を要した。

(ロ) アルコール可溶部及び熱凝固物については変化なし。(ハ) 人癌組織より得た Toxohormone(錳塩) 5mg 乃至 42mg の注射例7例での成績は第5表の如く変化を認めず。

結論：(1) 子宮頸癌下を家兎に注射すると、その赤血球数を有意に減少せしめる。(2) 頸癌下中の家兎赤血球を減少せしめる因子は、アルコール沈澱の中に存在する。(3) 対照実験では変化が認められない。(文部省科学研究費による)

附 註

由谷勇雄：K. I. K. 因子は Toxohormone と類似せる点が多いが、トリクロール酢酸によっては沈澱しない。我々は K. I. K. 因子は低級なポリペプチドならんと考えている。

中原和郎：われわれも K. I. K. 因子とトキソホルモンとは別種の物質であると考えている。双方とも貧血に起すが K. I. K. の場合は急速に赤血球の減少が起り、ヘモグロビンの減少は著しくないのに反し、トキソホルモンの場合は鉄の利用が妨げられるためにヘモグロビンの減少が慢性的に現われる。

増淵一正：Toxohormone と私共の物質とが同じか否かということについては、只今講演しました如く私共は Toxohormone 注射では赤血球数の減少を認めていないところから、今後この問題を追求検索するのに極めて興味のあるところだと思っております。

岡村嘉彦：癌患者尿エキス中に催貧血性物質が存在する事は先に報告したが、私はその催貧血機転に就て研究し次の結果を得た即ち癌尿エキス中には催貧血性物質が存在し中枢神経性支配の下に肝脾副腎で催貧血性物質が産出せられ血行を介して骨髓に作用して赤血球を抑制して貧血が起るものと思われる。

17. 尿中癌腫毒のマウス肝酸性磷酸酵素に及ぼす影響

吉田長平 (北大医学部第二内科)

The Influence of Some Cancer-Toxines in the Urine of Cancerous Patients upon the Acid-Phosphatase Activity in the Mouse Liver. TYOHEI YOSHIDA

生化学第22巻第4~5号に柳沢氏が動物及び臨床実験の結果から、担癌動物の臓器及び癌腫患者血清中の酸性磷酸酵素が Co イオンによって特異的に賦活される事実に基き、之により癌診断を行い得ると報告されているが、私はこの現象を来す因子が現在吾が教室で系統的に研究されつつある尿中癌腫毒に含まれているのではないかと考えて実験を行い、略々予期した結果を得た。

実験方法 1) 尿エキスは現在教室で行われている安息香酸吸着法により、先ず尿に安息香酸ソーダ水溶液を加え、次いで塩酸酸性として出来た安息香酸をアセトンで洗い、残った沈澱をエーテルで洗って得た粗エキスを N/10 苛性ソーダに溶かし、次で N/10 塩酸で中和して出来た上清に倍量の無水アルコールを加えて生じた沈澱を完全に乾燥したものを精製エキスとした。

2) 酵素液は尿 100 cc に相当する精製エキスを蒸留水に溶解、体重 20g 前後の成熟マウスに注射し、24時間後に断頭失血、肝より出来るだけ血液、水分等を除去した後秤量し、乳針中

で磨碎し、50 倍臓器液となる様に蒸留水を加えて作り、之を氷室に 24 時間保存して充分抽出を計った。

3) 測定方法は Shinowara-Jones-Reinhard の方法により、基質液はグリセロ磷酸ソーダ、呈色には亜塩化錫を用い、S. 72 のフィルターにより Stufenphotometer を用いて測定した。なお私は基質液に何も加えぬものと、 $N/100$ の割合に硝酸コバルトを加えた二種の基質液について同時に同条件の下に操作を終始した。

実験成績 実験に供し得た尿エキ스는、癌腫 37 例、肉腫 5 例、対照として健康者 5 例、肺結核症 10 例、白血病 5 例、肺壞疽 3 例、貧血 5 例、胃十二指腸潰瘍 3 例、糖尿病 3 例、妊娠 5 例、肝硬変 1 例、胆嚢症 1 例、その他良性腫瘍 15 例の計 98 例であって、総て臨床的乃至病理的に推定乃至確定し得たものである。

私は硝酸コバルトを加えぬものと加えたものの両基質液について得た値を夫々 A, B として、 $\frac{B-A}{A} \times 100$ を以て Co イオンによる賦活率としたが、之によると癌腫では 37 例中 34 例が +20 % 以上であり、最高 +267 % という高い賦活を示したが、+20 % 以下は僅に 3 例で抑制されたものは 1 例も無かった。肉腫も大体高い賦活を示したが、1 例が -49 % という予期に反した結果となったが理由が不明である。之に反して無操作肝では +6 乃至 -27 %、健康人では +4 乃至 -3 %、肺結核症では 1 例が +94 % を示した他は +14 乃至 -11 %、白血病は総て +20 % 以上で最高、+54 %、肺壞疽は -5 乃至 16 %、貧血は 1 例が +22 % の他は +10 乃至 -12 %、胃十二指腸潰瘍では 0 乃至 -4 %、糖尿病 -9 乃至 -32 %、妊娠 +8 乃至 -12 %、肝硬変 +24 %、胆嚢症 -35 %、その他の良性腫瘍は +18 乃至 -19 % であった。

以上の結果より結論すると、1) 悪性腫瘍尿中にはマウスの肝臓内酸性磷酸酵素をして Co イオンによって強く賦活される様に働く因子がある事、2) 白血病尿中にも同じ様に働く因子があるらしいという事がいえるのであるが、之等の因子が全く同一のものであるかどうかは更に今後の研究を必要とする。

更に私は、癌腫でも +10 % より +267 % という大きな開きがあるので、その程度を臨床所見の二、三、即ち主訴、発病以来の月数、一般状態、貧血の程度、血沈、腫瘤の大きさなどにつき数例の胃癌患者例を比較して見たが、必ずしも平行はしなかったが、腫瘤が大である程血中への腫瘍毒の流出も多く、従って尿中への排泄も当然多い事が考えられるので、一層厳密な定量操作によって或は平行関係が得られるかも知れないと考えている。(文部省科学研究費による)

附 議

附部談一： A.B.C.C. 化学部において、柳沢博士が癌患者血清の酸性解糖酵素の様にコバルト塩により賦活されることを以て新しい癌反応と提唱しましたが之は私が種々の重金属の賦活試験を彼に依頼して得た成績であります、その後 A.B.C.C. 化学部で追試したところ、その反応は極めて不定である

ものでは賦活し、あるものでは反応を抑制することがわかった。従ってこの反応を基礎として実験されることは危険である。

吉田長平： 柳沢氏の血清に関する報告については、私も追試を加えているが、申される様な氏の第一報の如く癌血清全部陽性、その他全部陰性で無く、癌血清では対照に比して強い賦活を示す結果を得ているにすぎない。私の癌尿エキスによる実験では例数が僅少ではあるが矢張、対照群に比して高い賦活を示したのであり、癌のみが賦活されるというのではない。

18. 尿中癌毒素の証明 佐藤八郎, 柚木一雄, 瀬口康朗

(鹿児島医科大学佐藤内科)

Verification of Cancer Toxin in Urine. HACHIRO SATO, KAZUO

YUNOKI, YASUO SEGUCHI.

我々は臨床的に簡単に使用し得る確実な癌の生物学的診断法の発見に努力しているが、そのためには癌組織代謝の特異性を把握する必要がある。先の吉田肉腫異種移植実験においてマウスに貧血、肝臓カタラーゼ減少等の悪液質類似状態の起る事を証明し、しかもその変化は既に Greenstein が説いたように腫瘍に可逆的な事も認める事が出来た。かかる悪液質は腫瘍組織の生産する一種の毒性物質の影響によるものと思われるが、我々は癌組織中に肝臓カタラーゼ減少、催貧血作用のある Polypeptid 様物質を捕捉してその実験成績は第 10 回癌学会において発表した、かかる毒性物質は体内を循環して尿中に排泄される事も当然想像される所である。我々は次の実験においてこの事実を確かめる事が出来た。

実験： 先ず新鮮尿 1 cc を無処置のままマウスの背部皮下に注射して 24 時間後の生体の変化を調べてみた、癌尿注射群 17 例、健康者及び対照疾患尿注射群 10 例について、血液像、血液及び肝臓カタラーゼ、脾臓重量等の変動を検索すれば、推計学的に有意の差は認められないが、母集団平均値の信頼限界を 5% の危険率の下に求めてみると、赤血球、血色素、血液カタラーゼ、肝臓カタラーゼは何れも癌尿注射群は対照群に比して減少する傾向があるようである。即ち先に癌組織中に証明した毒性物質の尿中にも排泄される事が予想される。又既に酒井、Beard 氏等が唱導したように癌尿は脾臓を増大せしめる作用があるようである。

次に尿エキスを製してその影響を検した。

尿エキスの製法。先に発表した癌組織中 B 物質の抽出法と殆ど同様である。尿を N/10 塩酸で pH 5.4 となし、70 度、30 分間加熱して濾過する。これにカオリンを 1% の割に加え時々振盪し乍ら 38 度 30 分間孵卵器内に置く。遠心沈澱してカオリンを集め、pH 5.4 の水で 2 回洗滌する。カオリンを少量の蒸留水にときアンモニア水を滴下して pH 9.0 となし、38 度 30 分間孵卵器内に置き後とり出して 30 分間振盪する。これを遠心沈澱して上清を集め再び N/10 塩酸を加えて pH 5.4 となし遠心沈澱すればカオリンは全く除かれる。上清に 3 倍量のアセトンを加え一晝夜放置すれば白色の沈澱を得る。これを尿エキスとして使用した。

注射量及び注射方法。エキスを一定にして効果を判定すべきであるが、エキスの収量が不定であるため尿 200 cc より得たものをマウス一匹に使用した。エキスを適当量の生理的食塩水に溶解してマウスの背部皮下に注射して 24 時間後に検した。

実験成績： 対照尿エキスとしては健康者、十二指腸潰瘍、肺結核の尿を使用し、癌尿エキスとしては胃癌、肺癌、直腸癌のもので何れも手術により確かめ得たものである。対照尿エキス注射群 6 例、癌尿エキス注射群 9 例について得た成績を推計学的に考察すれば、癌尿エキスは対照尿エキスを比して赤血球、血色素を減少せしめ催貧血作用があるようである。又カタラーゼ係数も幾分減少しているから多少血液カタラーゼも減少しているようである。肝臓カタラーゼは著明に減少している。肝臓、脾臓の重量には変化は認められない。即ち新鮮尿に認められた脾臓増大因子は別個の存在と考えられる。以上の成績より癌尿エキスは肝臓カタラーゼ減少、催貧血作用等癌組織中毒性物質と同様の作用を有している。

尿エキスの性状は、加熱するも凝固せず、水溶性であり、アルコール、エーテル、アセトン等の有機溶媒に不溶で、蛋白反応が弱陽性を呈する。即ち癌組織中の毒性物質と同様一種の Polypeptid と考えられる。

考按： 癌尿中には対照尿と異って肝臓カタラーゼ減少、催貧血作用のある物質の存在する事は明であり、我々の得た尿エキスはその生物作用、化学的性状より先に得た癌組織中毒性物質と同一或は類似のものと考えられる。即ち癌毒素は癌組織より生産されて体内を循環し尿中に排泄されるものと思う。

尿中癌毒素の証明はその方法の改善により癌の診断、予後判定等にも発展し得る可能性のあるものと信ずる。

19. 悪性腫瘍患者尿の動物肝エステラーゼ活性に及ぼす影響

椎名国調, 吉田英治 (北海道大学医学部第二内科)

On the Influence on the Animal Liver Esterase Activity of Urine of Patients with Malignant Tumor. KUNITUGI SHIINA, EIJI YOSHIDA

癌を有する動物の肝エステラーゼ活性度が低下する事は文献に徴しても明らかである。

先に恩師中川教授等は、悪性腫瘍患者尿中に動物肝カタラーゼの減少物質を見出され、カタラーゼ因子と名付けられた、其後当教室において、アルギナーゼ因子、アルカリフォスファターゼ因子と相続いで見出され、更に之等因子の本態に関する研究の結果、悪性腫瘍とその悪液質との関係に種々解明する所があった。演者等は最近悪性腫瘍患者尿中に、マウス、ラットの肝エステラーゼ活性度を明らかに低下させる物質を見出し更にその性状の一端を明らかにしたので報告する。この物質は、前記諸因子とその物理化学的、化学的性状を殆ど一にする物質

であるので、向後エステラーゼ因子（以下略エ因子）と呼称する。

実験方法： 悪性腫瘍尿からのエ因子抽出には、従来当教室において用いられている、安息香酸吸着法を用い、得た粗エキスを更にアルコールにて精製の後、癌尿の場合は、100 cc 分をマウスの、肉腫尿の場合は 300 cc 分をラットの腹腔内に注射し、24 時間後断頭失血死させ、その肝を実験に供した。

エステラーゼ値（活性度）（以下略エ値）測定方法は、茅場法を一部変えて行った。即ち酵素液（グリセリン抽出）と基質液を混じ、37°C 3 時間保温し中和に要する 1/20 N NaOH の使用量を以てエ値とした。

実験成績： 1) 悪性腫瘍尿エキスを以てする実験の前に、癌研系移植癌マウス、吉田肉腫移植ラットの肝エ値の測定を行い、悪性腫瘍尿中のエ因子の存在を予測した。その結果、移植癌マウスの肝エ値は、移植成功例において明らかに低下するのを見た。又吉田肉腫移植ラット肝エ値は、自然治癒を営まない岐阜系、山下系においては、遂に死に至る迄低下するが、自然治癒の起る、ウイスター系においては、移植後一旦エ値の低下を見るが腫瘍が治癒するに従いエ値も正常に復する。

2) 癌尿エキス注射マウス肝エ値は、53 例中 50 例に明らかに低下する。

3) 癌を持たない对照疾患患者尿エキス注射マウスの肝エ値は、少数の例外を除いて不変であった。即ち 41 例中白血病 3 例、肝硬変、カタル性黄疸、肺壞疽、肺結核の各 1 例、計 7 例のエ値が低下したのみであった。特に良性腫瘍、妊娠等は不変であった。

4) 肉腫尿中にも癌尿同様エ因子は含まれる。即ち、13 例の肉腫尿エキス注射ラットの肝エ値は 12 例に明らかに低下するのを見た。之に反して非肉腫尿对照疾患患者尿エキス注射ラット肝エ値は、36 例中白血病、肝ジストマの各 1 例が低下したのみで他は何れも不変であった。

5) 癌、肉腫尿中のエ因子の物理化学的性状は共通するようである。即ち、熱、酸、アルカリに強く、アルコール・エーテル等量混合液に不溶、透折膜を透さず、紫外線に強く、レントゲン照射にて破壊される。

6) 化学的に癌尿、肉腫尿のエ因子は同一フラクション中に含まれる。即ち各種の蛋白沈澱剤による実験では、エ因子は沈澱中に含まれるが熱凝固蛋白中に含まれない。

以上を総括すると、癌尿及び肉腫尿中にはエステラーゼ因子が確実に証明され、しかも該因子の物理化学的性状は、先に当教室から発表された、カタラーゼ、アルギナーゼ、アルカリフォスファターゼの諸因子と同一であり、化学的にも之等因子と同一分劃中に含まれるようである。（文部省科学研究費による）

20. トキソホルモンと癌動物における胸腺退縮

福岡文子, 中原和郎 (癌研究所)

Toxohormone and Thymus Involution in Tumor Bearing Animals.

FUMIKO FUKUOKA, WARO NAKAHARA

悪性腫瘍動物に見られる全身障害として最も顕著なものに肝臓カタラーゼの減少とヘモグロビンの低下とがあるが、カタラーゼもヘモグロビンも共に鉄と特殊蛋白の結合したもので、その体内における合成が、癌組織の生産する特殊毒性物質 Toxohormone により鉄の利用をさまたけられる結果と考えられる。

この外癌における非局所的変化として、鉄を主体とする一群の変化の外に、胸腺の退縮と副腎の肥大とを挙げる事が出来る。

胸腺及び副腎の変化については近來内分泌学の方で所謂 Stress 反応、或は Stress に対する適応反応の一環として注目されており、癌研究者の一部でも悪性腫瘍の場合もそうした意味に関連して考えようとしている。我々は之等の変化が Toxohormone といかなる関係にあるかを検討して見たのでここに報告する。

実験動物はすべてマウスを使用、実験に用いた腫瘍は我々の研究室で分離せし可移植性マウス肉腫を用いた。胸腺、副腎は出来るだけきれいに取り出し、トーションバランスで重量を測り、それを体重 100 g に対する値に換算したが、この場合腫瘍動物は腫瘍を除いた体重を用いた。副腎は左右の重量がことなる場合が多いので両方を合せて測った。

実験の結果 (詳細は癌第 43 巻, 第 1 号所載) は癌動物の胸腺は、正常マウスに比しむしろ小さくほとんど正常値の半数を下まわり 60 % が正常の最少以下になっている。副腎は多少増大はしているが、正常との差は認めにくい。

次に Toxohormone の影響であるが、正常マウスに腫瘍から分離した Toxohormone 銅塩沈澱 fraction 20 mg 1 回注射 48 時間後において顕著な胸腺退縮が起った。肝臓カタラーゼの場合この fraction 10 mg 1 回 24 時間有効であるのに比し、量及び時間を要している。副腎には重量上では変化を認められないが、組織化学的及びアスコルビン酸の定量等をして見たら変化があるやもしれない。

Toxohormone の対照として Toxohormone を含有しない悪性腫瘍の他の区分即核蛋白、核ヒストン、ペプトン及び正常組織の Toxohormone fraction 等、いずれも何等胸腺、副腎に変化を与えなかった。

以上の結果から悪性腫瘍動物に見られる胸腺退縮は、一応 Toxohormone の作用に帰する事が出来る。少なくとも Toxohormone 濃縮物にはその作用があり、他の悪性腫瘍区分又は正常組織の Toxohormone 区分にはその作用が認められぬ事が明かとなった。副腎が Toxohor-

mone に反応しない事は、担痛動物の副腎肥大は胸腺の退縮と必ずしも並行しない事を示すもので、この胸腺退縮を適応反応の一環とするにはいささか無理があると思われる。広義の Stress に対する反応とはいえるが、副腎機能を介しての現象ではなく、我々の考えでは、癌における胸腺の退縮は、栄養の障害、中毒、等動物体に不利な条件のもとにしばしば起る場合と同例に見るべきもので、恐らく Toxohormone による肝機能障害即蛋白合成の低下と結びついて、体蛋白の消耗の一つの表れであろうと解釈したいと考える。(文部省科学研究費による)

21. 新しい癌血清反応 松原正香, 村田友常 (東京大学医学部冲中内科)

A new Serological Test for Cancer. MASAKA MATSUBARA, TOMOTSUNE MURATA.

昭和 21 年松原が人癌組織或は絨毛膜絨毛から抽出した多糖類を主体とする水溶性物質を皮内に注射して反応を観察すると癌を高率にしかも早期に診断し得る事を発表して以来各地で追試されその真価が認められつつある現状であるがしかし乍らこの反応は早期に確率が極めて高度であるのに反し癌の末期、悪液質に陥った場合に陰性になる事があり、又逆にペセドウ病の際に偽陽性反応を呈する等の欠点があるので、我々はかかる因子に左右されない血清反応に多大の期待をかけ、研究して来た。その結果癌皮内反応用抗原に改良を加える事により補結反応においてある程度癌特異的な成績を挙げる事に成功したので昨年の日本消化器病学会総会に発表した。その後更に赤血球凝集反応においても癌特異的な成績を認めたので取り敢えず昨秋の日本内科学会関東地方会に発表した。今回はこの赤血球凝集法につき、その後を得た 2~3 の知見を附加総括した報告する。

抗原抽出法：新鮮な人胎盤(分娩後 12 時間以内のものにして魔法瓶に氷漬けにして保存する)を 5°C 以下の水で洗い秤量後直に細切磨碎して約 2 倍量の蒸溜水を加える。pH を 5.4 に補正しつつ煮沸水中で 2 時間加温抽出する。冷却後濾過して NaOH を 2% の割に加え再び濾過後 HCl で中和して無水アルコールを 4 倍量加え 1 時間位放置後遠心沈澱により沈澱を集め秤量後生理的食塩水に溶かし pH を 7.0~7.4 に補正して後に使用する。昨秋発表当時はカルボール加生理的食塩水に溶かして保存していたが、その後の研究によりこのカルボールがこの反応操作過程中にしばしば認められる溶血現象の原因である事が判明したので、現在はいっていない。この抗原は溶液にして保存するとき 1 週間乃至 10 日以後には明かにその抗原性が減弱する故、凍結乾燥法により乾燥粉末にして保存し、用に応じて溶液にして用いる。

感作手技：O 型健康人から得たチトラート加血液を 3 回生理的食塩水で洗滌後この洗滌赤血球 0.05 cc に抗原 2 cc を加え振盪混和後 37°C の水浴中に 2 時間放置する。感作時における抗原濃度が反応成績に重要な影響を及ぼす事は想像に難くない。我々は基礎実験成績から

1.5 %前後の抗原液を感作至適濃度として用いている。感作終了後再び生理的食塩水で3回洗滌後生理的食塩水を加え、0.5 %感作赤血球浮游液を作る。又癌患者血清は、これを生理的食塩水で倍々稀釈して16倍迄の稀釈列を作る。この各の0.2ccに前記0.5 %感作赤血球浮游液を加え振盪混和後37°Cの水浴中に2時間放置、更に12時間10°Cに放置する。なお対照として被検血清0.2ccに0.5 %非感作赤血球0.1cc加えたもの、及び生理的食塩水0.2ccに前記感作赤血球0.1cc加えたものを置く。

判定：2500 廻転、3分間遠沈後極く軽く試験管を振り直ちに凝集鏡下に検する。凝集の強さ次の如し。

- | | |
|---------------------------|----|
| 1) 極めて明瞭且つ大きい凝集塊のある場合 | 3+ |
| 2) 小さい凝集塊が平等に認められる場合 | 2+ |
| 3) " 部分的に認められる場合 | 1+ |
| 4) 顕微鏡弱拡大で赤血球凝集傾向が認められる場合 | ? |
| 5) 陰性 | 0 |

1+以上が1本以上ある場合を陽性、4) のみの場合を判定保留としてた。なお対照に異常凝集が認められる場合は判定不能とし再検査を施行した。

成績：東大病院及び癌研婦人科入院中の各種疾病者並びに健康者279例につき本反応を施行した結果、癌患者66例中51例が陽性、10例が陰性、5例が判定保留でその陽性率は77%であり又非癌患者及び健康者では213例中206例が陰性、7例が陽性でその陽性率は3%であった。対照群中陽性を示めた7例は、妊婦3例、結核2例、健康者及び本態性高血圧症各1例であった。又本反応の凝集価をみると非常に低く、癌陽性の大部分は4倍以内で最高でも16倍に過ぎない。以上の現象から本反応の有する意義を考うるとき次の3点に要約される。

I. 本反応は対照群の陽性率極めて低く特に皮内反応で陽性を呈することのあるベースドー病は全例陰性を示めし、又皮内反応で陰性を示すことのある末期癌患者においても陽性を呈する点から、皮内反応の補助診断法として用いられる点、II. 本反応はさきに発表した補結反応成績と相俟ち、松原反応の本態に関しそのアレルギー説に有力な根拠を与える点、III. 癌皮内反応の有効因子がポリサツカリードかポリペプチドが判然としない今日、本反応がポリサツカリードで惹起される事は、そのポリサツカリード説に間接的な支持を与える点。(文部省科学研究費による)

附 議

瀬谷五郎：松原皮内反応において末期において陰性を呈した場合の肝機能の状態如何私の反応においても特に末期のヘパトームにおいては陰性となる。これは性腺刺激ホルモンとの間にかの關係があるのではないかと考えております。

村田友常：皮内反応が末期悪性腫瘍患者において陰性を呈するのは vitalkraft の弱い為と考えております。

22. 腹水腫瘍免疫血清による血清免疫反應とその意義

大久保進, 笠井 冲, 山田功, 植竹公重

On the Significance of Immunological Reactions of Rat Sera Immunized Against Ascites Tumor of Rats. SUSUMU OKUBO, SHUH KASAI, ISAO YAMADA, KIMISHIGE UETAKE (Pathological Institute, Hokkaido University)

It was reported formerly on the agglutination test of the sera immunized against Yoshida sarcoma and it was pointed out that the immune sera against tumor consist of several immunological factors, besides agglutinins. In this paper, we intend to report on the studies of anti-transplantability, complement fixation test, injurious action upon rats and tumor, and skin test.

1) On Yamashita and Gifu (hybrid) strains: Yamashita and Gifu (hybrid) strain rats transplanted with Yoshida sarcoma died from tumor and the sera of those rats showed no reaction on agglutination test, injurious action and on skin test. When in those rats the intracutaneous transplantation with Yoshida sarcoma and its extraction were repeated, the rats acquired anti-transplantability against the tumor for 20-40 days, but the agglutination test of its sera was of low grade (-80X), even if those rats were intensively immunized. The complement fixation test was also slightly positive (40X). The rats immunized with tumor tissue which was killed by ultra-violet ray, freeze-drying, etc., acquired anti-transplantability for ten days and their sera could hardly react on agglutination test, but they injured tumor cells slightly in vitro. When the rats were immunized with tumor extract adsorbed with $AL(OH)_3$ -gel, their sera indicated positive agglutination test (160 X 7) and also they showed the injurious action upon tumor cells a little in vitro. Namely, Yamashita and Gifu rats immunized repeatedly against tumor and their sera show the slight positive agglutination test and the injurious action.

2) On Wistar strain: When Yoshida sarcoma was transplanted into the abdominal cavity of Wistar rats the natural healing took place suddenly after 10 days, and then the rats acquired anti-transplantability for about 100 days. The sera of those rats agglutinated Yoshida sarcoma cells as well as monocytes of Yamashita rats in medium grade (160 X), but they did not agglutinate erythrocytes of Yamashita rats (specificity of nucleated cells). The complement fixation test was also positive (160 X), and injurious action against tumor in vitro was positive in medium grade.

Wistar rats immunized with killed tumor cells (killed by ultra-violet ray or freeze-drying) acquired anti-transplantability for 10-30 days and the agglutination test was slightly positive (80 X). When the rats immunized with tumor extract adsorbed with $AL(OH)_3$ -gel, agglutination and injurious action in vitro were ob-

served intensively. Wistar rats immunized with normal organs of Yamashita or Gifu rats inhibited the transplantation of tumor for about 2 weeks, and the agglutination test was slightly positive with both tumor cells and monocytes, but not erythrocytes. But, if immunized with organ extract adsorbed with $Al(OH)_3$ -gel, the agglutination and injurious action were much more intensive. When Wistar rats were immunized with normal organs of Wistar rats, their sera showed of course, no immunological reaction.

Conclusively, Wistar rats could be easily immunized against tumor or organs of Yamashita rats, because they are heterogeneous to Yamashita rats and Yoshida sarcoma which originated in Yamashita rats.

3) On rabbit and goat: When rabbit and goat were immunized with Yoshida sarcoma, their sera agglutinated not only the tumor cells and monocytes of rats, but also erythrocytes intensively (species-specificity), and they indicated both the injurious action on tumor and the skin test on rats intensively. When rabbits were immunized with killed tumor (killed by ultra-violet ray or freeze-drying), their sera indicated lower titer in the agglutination test, and the injurious action upon tumor and the skin test on rats were also weak. The sera of rabbit immunized with rat erythrocytes agglutinated not only erythrocytes of rats, but also tumor cells and monocytes (species-specificity), and their intensity was almost equivalent to that of immunizing with tumor cells, and the injurious action on tumor and the skin test on rats were intensive, corresponding to their agglutination titer. But there seems to be some qualitative difference between the sera immunized with tumor and normal organs of rats in their cytotoxic action.

The sera of rabbit immunized with organs of rats (liver, kidney and spleen) had the similar specificity, but their intensity was weak in the agglutination test, the injurious action on tumor and the skin test on rats in comparison with those immunized with tumor cells or erythrocytes of rats.

On the contrary, the immune sera against kidney of rats indicated similar action to those immunized with other organs in the agglutination test, while the injurious action on tumor and the skin test on rats were shown just as intensively as those immunized with tumor.

To conclude, the immune sera against tumor or normal organs possess various kinds of cytotoxic antibodies which act not only upon rat, but also on tumor. But there were noticed some quantitative and qualitative differences between normal tissues and tumor which were used for immunogens, and also between agglutination test, the injurious action and the skin test.

It is assumed that the immune sera against tumor cells involved a specific antigenicity as a tumor cell, besides a common antigenicity as a cell of rat, from which this tumor originated.

(文部省科学研究費による)

23. 肉腫尿エキス免疫家兎血清の吉田肉腫に対する作用について

梯 二郎 (北海道大学医学部中川内科)

On the Influence of Rabbit Serum Immunized by Urinary Extract of Sarcoma Patients upon Yoshida Sarcoma. JIRO KAKEHASHI

肉腫患者の尿中から安息香酸吸着法によって腫瘍毒を抽出し、これによって家兎を感作し、その免疫血清による治療的効果を吉田肉腫により観察した、実験動物は岐阜系ラッテを用い、これに吉田肉腫を移植し十分に増殖したことを確かめてから腹腔内及び背皮下に免疫血清を10日間連日注射し、生存日数及び腹水の変化をギームザ塗抹標本により観察した、免疫血清 1.0cc を皮下に注射した場合は、肉腫細胞は普通の如くに増殖し生存期間は平均 13 日であった、免疫血清 3.0cc 皮下に用いた場合は、腹水中の肉腫細胞は普通の如く増殖するが生存期間はやや延長し平均 15 日であった、免疫血清 1.0cc を腹腔内に注射すると、注射後 24 時間で肉腫細胞は約半数に減少し、その内約 1/3 は細胞体の周囲に空胞を有する変形細胞であった、且著明な変化として中性白血球の滲出増加が認められた、注入後 48 時間では更に肉腫細胞は減少し、注射前の 1/5 位となる、肉腫細胞の減少ならびに中性白血球の滲出は約 3 日間続き、それ以後は注射を続けても肉腫細胞は漸次増加し、中性白血球の滲出も消失し、平均 16 日で死亡する、免疫血清 3.0cc を腹腔内に注射すると効果は更に著明で生存期間は約 2 倍に延長する、即ち注入後 6 時間で中性白血球、リンパ球の滲出が始まり、12 時間目頃より空胞を有する変形細胞が出現し、24 時間後ではギームザ塗抹標本による 10 視野中の肉腫細胞は約半数に減少する、2 回目の注射後は肉腫細胞は更に減少し、高度の変形を来し、中性白血球の滲出も高度となる、かかる抑制状態は約 7 日間続きそれ以後は注射を続けても肉腫細胞は増加し、移植後 17~20 日で動物は死亡する、なお対照実験として正常家兎血清及び重症肺結核、肺壞疽、白血病の患者の尿エキスで同様に感作した家兎血清 3.0cc を吉田肉腫動物の皮下及び腹腔内に注射したが、白血病による免疫血清がかなりの抑制効果をもたらしたのみで他の疾患においては全く無処置の場合の如く経過し、平均 12 日で死亡した、(文部省科学研究費による)

24. Virus HST[®] 接種による漿膜細胞の増殖について

浜崎幸雄, 佐藤二郎, 青木 徹, 村上育郎, 佐々木俊夫, 高橋正文, 小川勝士, 佐藤 博, 種山多門

Studies on the Neoplastic Proliferation of Serous Cells of Animals Inoculated with Virus HST. YUKIO HAMAZAKI, JIRO SATO, TORU AOKI, IKURO MURAKAMI, TOSHIO SASAKI, MASABUMI TAKAHASHI, KATSUSHI OGAWA, HIROSHI SATO, TAMON TANEYAMA

(Department of Pathology, Okayama University)

Virus HST (Hamazaki) which was separated in October 1950, is indispensable factor for the accomplishment of transplantation with Yoshida tumor (this experiment was later repeated ~~three~~ times more), and already underwent over fifty generations of successive inoculations. At the beginning of separation, as it is subject to special meningo-ependymo-encephalitis, it was reported as a neurotropic virus. Afterward, in investigating internal organs, it was found that a greater change has happened to those internal organs rather than to cerebrum. This is a pantropic virus which gives rise to a chronic, inflammatory granulation in milk spots, lung, liver, spleen, kidney, heart, and small intestines. The same, in the walls of portal blood vessels, especially centers upon bile duct; with lungs, it centers upon interstitial blood vessels as well as small bronchus; with spleen within the capsule and all around trabecula; with kidney, about A. arciformis. Though there is detected few signs of neoplastic change in these granulations, certain trend toward it will be noticeable in epithelial tissues surrounded by or in close contact with these granulations, for instance, bronchial epithelium, pelvic epithelium of kidney and serous cell membrane. Among these, most conspicuous is the change that has occurred to serous cells, and this is most remarkable in connection with the fact that this virus has been isolated out of coelothelioma of rats (so called Yoshida sarcoma).

A mouse inoculated this virus intracranially often gives rise to ascites, a fact we had noticed even previously; yet in its fluid no abnormal cells could be discovered, and also by inoculation into abdominal cavity of a normal mouse no change could be discovered. However, lately, 30~50 μ large serous cells were often detected. In Giemsa specimens, those that possess a dull cell edge, with a light-bluish, homogenous protoplasm, nuclei dyed pinkish, with small sized nucleolus, are recognized as merely fallen serous cells. On the other hand, those that bear sharply bounded edges, protoplasm filled with basophilic granules, and have chromophobic area on nucleal side, nucleus coloured in reddish-purple and hypertrophic, and frequently bi-nuclear, are tumor cells. As we have already reported on coelothelioma of rats, there exist every sort of transition types between those hypertrophic serous cells and neoplastic cells, it is often questionable

whether it is all right to call it ascites tumor cell or not. Yet, as we had reported last year, the cell body of neoplastic cells are filled with great many minute RNA granules. We have therefore investigated by pyronin-methylgreen staining, to see if any special granules appear in the serous cells in question.

In examining peritoneal membranes, there is a striking hyperplasia of serous cells of milk spots, as well as of spleen capsule; these cells stand in several layers, in a state of exceeding hypertrophy and as a result became disorderly. Their form is round in general, but poliangular in part, while the nucleus is enlarged; so also are nucleolus as well as chromatin nodule; there is seen certain mixture of giant-cells, both mononuclear and binuclear. Such kinds of cells clearly indicate characters special to those coelothelioma. Serous cells of milk spots are proliferating even under normal state. However, these cells prove small, while those around milk spots, ordinarily small in size, and looking dense, in proportion as they become distant from the milk spots, they are again reduced to normal large flattened serous cells, of their own accord. On the contrary in the formation of coelothelioma, the above-mentioned transition comes to an end, and neoplastic tissue makes a sharp boundary against normal tissue. That is to say, we can discern the nature of independent growth there. Those serous cells other than the milk spots show a hyperplasia too, some part of it making two or three fold layers. These cells lose their flat angular nature, becoming slightly round, most of them in state of isolation from the peritoneal membranes.

In order to determine whether these cells are of the neoplastic tendency or not, the staining for RNA special granules is needed, above all, of the extended specimens of peritoneum. In omentum of mouse, no RNA can be ascertained except in the cells of monoblastic type about the center of milk spots, in a diffuse manner, especially, no trace of RNA can be detected in the normal serous cells. However, if they should undergo any neoplastic change, they distinctly show special granules (microsome granules). The best method is the neutral red supravital staining of omentum; then certain changes are found to occur in those serous cells that are subjected to neoplastic production: their protoplasts stained in pink, with many minute neutral red granules, that take flat, polygonal aspect, and they can easily be distinguished from other peritoneal cells. Their nuclei are roundish, light-coloured and equipped with distinct membrane, some sharply concaved, yet, the distinction between monocyte and histiocyte can well be made due to neutral red granules, which are special to each. The stained manner and form here described are just the same with those that have taken place under the neoplastic production of serous cells distinguished at the earlier stage of transplantation of Yoshida tumor, about which we have explained at this meeting last year. Therefore, it is a misleading objection that these cells are nothing but Yoshida tumor cells that were introduced into peritoneal cavity and adhered to peritoneal membranes. The above mentioned red-stained cells, when perished, look brown by neutral

red staining. Thus, there is a great resemblance between coelothelioma of mice and the Yoshida tumor of rats. But at present, its malignancy being still feeble, it can produce no big tumor, yet, it is true that it is increasing in malignant power. Occasionally it becomes rather malignant; the cytoplasm changes strongly basophilic, sometimes it stains darker than nucleus. Not only normal mitosis, but also pathologic mitosis can be found. Tumor cells were heaped making irregular masses on the surface and in the meshes of omentum. The pavement like arrangement of serous cells changed neoplastic. Nevertheless, they have a pretty apparent cell-membrane which here and there combines with each other like a cement line. The tumor cells acquired malignant character refused remarkably the supravital staining with neutral red, showed no unstable oxidase by indophenolsynthesis and stored a large amount of RNA in cytoplasm which demonstrate themselves as microsomal granules.

It is notable that the parenchymal cell is sometimes transformed in angular or stellate shape and arranged in a pattern showing sarcomatous architecture which is already known as coelothelioma sarcomatosum in human. Size and shape of the tumor cells are rather inclined to polymorphy. In the center of tumor nodules sometimes one can find a necrotic focus surrounded by nuclear debris. The milk spots generally are remarkably atrophied, rarefied, are scanty of mast cells, or are very often fully lost to sight.

If any inflammatory granulation should happen intensely close to the capsule in the lung, the liver and the heart, the upper serous cell produces and shows a tendency toward neoplastic change. Especially this can be seen in the spleen in a marked degree, next, in case of lungs. We have performed successive inoculations of emulsion of omentum which had underwent the above-mentioned change, on account of intracerebral inoculation of virus HST with the purpose of encouraging a production of coelothelioma; conducting it once every three or four weeks successively, we are now in 7th generation, and the specific inflammatory granulation within omentum is becoming more and more violent, all the case is accompanied with a strong ascites, with hourly addition of neoplastic serous cells, indicating complete characters attached to transplantable ascites tumor. The omentum swelled in a diffuse manner giving rise to many circular granulation foci 0.2~1 mm broad. These are based upon mesenchymal cells arranged onion-like, with addition of monocytes, the surface of which is covered with those small produced serous cells. These serous cells, having infiltrated and produced in among nodules, the cellbody swollen, shut the net veins of omentum which, on occasions, becoming short and thick, finally adhered together. But connective tissue cells of omentum do not increase and mast cells disappear. In other words, this is where a multicentric tumorous production can be noticed most clearly.

The omentum of mice showing coelothelioma-change was suspended in cell-free supernatant which was prepared by centrifuging homogenate of rat-embryo or

Yoshida-tumor at 5000 rpm. for 10 minutes and the suspension was inoculated into rats. In 2-3 weeks there was formed small amount of tumor ascites and the omenta of rats showed coelothelioma change which very much resembles Yoshida-tumor. We have failed, as above mentioned, to produce a coelothelioma in rats through inoculation of virus HST, but finally succeeded to produce it indirectly through peritoneal cavity of mice.

Summary: In 1948, Hamasaki published a preponderant opinion to solve those doubts about mother cells of Yoshida-tumor; then, he gave a decision affirming this to be induced by virus; since then, 4 years have passed. During those years, various objections have been raised from many departments, though none has yet testified by experiments. On the other hand, we are ever adding credit by descreet experiments. Let us mention some of those achievements here:

- (1) Virus HST is an essential factor in the formation of Yoshida tumor.
- (2) Virus HST produces a specific inflammatory granulation, which in a mouse is accompanied by tumor formation in several places.
- (3) Virus HST produces peritoneal coelothelioma in a mouse. The shape of neoplastic serous cells seen under such circumstance, perfectly coincides with those of rats serous cells at the early stage of Yoshida tumor formation from their stained appearances.
- (4) Virus HST alone can not produce coelothelioma in hybrid rats, because it is ever a dormant parasitic being in them. A certain chronic inflammation that is indispensable to produce a viral tumor, does not take place by the inoculation of this virus into hybrid rats.
- (5) Coelothelioma of rat was finally produced by inoculation of mouse coelothelioma with cell free homogenate of rat embryo or Yoshida tumor.

(文部省科学研究費による)

附 議

武田勝男: 他の virus ではその様な大網の変化に起らないか? 出来た変化で動物が腫瘍死するか。

浜崎幸雄: 普通のビールス例えば牛痘, 流脱, 跳躍病等の病毒では前述の様な大網の変化に起らない。腫瘍死は起すまでに悪性化していない。今日申したのは吉田腫瘍の初期像即ち良身体腔上皮腫の所見を得て次第に悪性化の傾向を示すということである。御追試をお願いいたします。

25. 吉田腫瘍第二因子の探求 梶山 豊, 村上育郎 (岡山大学医学部病理学教室)

Researches on the Second Factor of Yoshida Tumor

YUTAKA KAZIYAMA, IKURO MURAKAMI

Virus HST (Hamasaki) は 1948 年濱崎・佐藤等によって吉田腫瘍から分離された, この Virus はマウス脳内に接種して全身諸臓器に特有な肉芽性炎症を起し, 之に引きつづいて腹膜体腔上皮腫や肺腫瘍が形成せられる。併し雑婚白鼠に接種しても全く無反応である。そのわけは Virus HST は雑婚白鼠の体内では潜在性ビールスとして証明せられるためである。Virus

HST が吉田腫瘍移植成立に欠くことの出来ない因子であることは反復実証せられて全く疑いのないことではあるが、之のみでは吉田腫瘍即ち体腔上皮腫を形成しない所以もここにある。即ち腫瘍形成には第二、第三の因子が必要である。之等補助因子の中に慢性炎症が数えられることについては濱崎等が本誌に別報するとおりである。

周知の如く吉田腫瘍は夏期において移植が困難となり腹水を生じ難く、往々陰性に終る。之に反し冬期では移植が甚だ容易で多量の腹水を生じる。このことからして吉田腫瘍細胞は耐熱性に乏しいであろうことが想像せられる。然るに Virus HST は、60°C 30分に充分耐える性質があるので該腫瘍細胞中には Virus HST 以外に補助因子を有せねばならない。この補助因子の探求を志し次の如き実験を行った。

先ず一年を通じて吉田腫瘍移植成立の難易に対する気温、湿度の影響を観察した。中国地方においては7月中旬(気温 23°C, 湿度 70%)より9月中旬(気温 24°C, 湿度 74%)の2ヶ月間は移植が陰性に終る事が多い。この時季を比較的移植容易な2月上旬頃(気温 8.5°C, 湿度 72%)と比較すると、発症至難期においては気温が高く湿度が比較的に低い事が目立つ。

広島県立病院研究室において梶山は昭和 26 年5月初旬より、昭和 27 年2月中旬の間、吉

期 間 気温(平均) 湿度(平均) 対 比				動物番号 処 置 注 射 量 成績 生存 日数						
7月~9月		30°C	61%	1:2		上 R5		0.5cc	—	
12月~3月		8.5°C	72%	1:8.5		澄 R6	上 澄 液	〃	—	
						群 R7		〃	—	
						腹 R8		0.25cc	—	
						水 R9	腹 水	〃	—	
						群 R10	44°C 30分	〃	+	14日
						混 R11		腹水 0.25 上澄 0.5	—	
						和 R12	腹 水	〃	+	12日
						群 R13	44°C 30分 + 上澄液	〃	—	
						上 R14		0.5	—	
						澄 R15	上 澄 液	〃	—	
						群 R16		〃	—	
						腹 R17		0.25	—	
						水 R18	腹 水	〃	—	
						群 R19	45°C 30分	〃	—	
						混 R20		腹水 0.25 上澄 0.5	—	4日
						和 R21	腹 水	〃	+	8日
						群 R22	45°C 30分 + 上澄液	〃	+	
動物番号		処 置	注 射 量	成績	生存 日数					
腹水群	R1	腹 水 43°C 30分	0.25cc	+	14日					
	R2		〃	+	18日					
混和群	R3	腹 水 43°C 30分 + 上澄液	腹水 0.25 上澄 0.5	+	9日					
	R4		〃	+	13日					
上澄群	R23	上 澄 液	0.5cc	—						
	R24		〃	—						
	R25		〃	—						
腹水群	R26	腹 水 46°C 30分	0.25	—						
	R27		〃	—						
	R28		〃	—						
混和群	R29	水 腹 46°C 30分 + 上澄液	腹水 0.25 上澄 0.5	—						
	R30		〃	—						
	R31		〃	—						

田腫瘍の発症と気温、湿度の関係を観察したが発症容易なためには気温がある程度低くて、気温対湿度の比が少くとも 1:2.6 以上である事が望ましい様に思われる。夏期腫瘍移植の困難となった際は鼠を冷蔵庫に入れ 5~10°C、湿度 70 % 以上とする時は移植は甚だ容易となる。

以上の事実を示唆を得て次の如き実験を行った。試験管内に腫瘍腹水を取り恒温槽中で加熱しその移植性の失われる温度を検査した。その結果 45°C 30 分が限界となることを確めた。即ちこの温度で吉田腫瘍細胞内の補助因子が破壊される。併し Virus HST はこの程度の温度で絶滅されることはない。従って加温腫瘍細胞に補助因子を添加してやれば再び移植性を得るであろうという想定の下に次の如き実験を行った。冷凍室において (-4°C, -6°C) 開腹せる鼠の大網腫瘍約 4~5 瓦を腸を損傷しない様に摘出し、生理的食塩水約 50 珎を加え、ホモゲナイザー (毎分 25,000 回転) にて 10 分間処理後、出来た均等液を毎分 5,000 回転、10 分間遠心沈殿を行う。この際上澄を注射器で静かに吸引し針尖が液層の 2/3 を越さぬ様に注意する。かくして吸い取った上澄液は之のみを鼠の腹腔に接種しても決して腫瘍を生じないことを反覆実証した。

かくして出来た加温腹水。均等上澄液を体重 60~90 瓦の白鼠に (A 群) 均等上澄液のみ注射, (B 群) 加温腹水のみ注射, (C 群) 加温腹水, 均等上澄液混和注射の 3 群に注射を行い経過を観察した。

その結果、43°C 30 分及び 44°C 30 分加温腹水を用いた時はいずれも移植陽性であったが、C 群は B 群に比して腫瘍の増殖甚だ著しく生存期間も短い。45°C 30 分では A 及び B 群は全く陰性であったが C 群の 2 例に立派に腫瘍を建成した。又 46°C 30 分では全群陰性の結果を得た。実験例が少いので未だ断定し得ないが、新鮮な吉田腫瘍細胞質乃至は核質中に腫瘍の移植成立補助因子の一つが存在するものと考えられる。即ち吉田腫瘍因子を耐熱性と非耐熱性の因子に分けることが出来る。(文部省科学研究費による)

附 議

武田勝男： 体腔上皮腫になったものは腫瘍化するか、累代移植し得るか、解剖して腫瘍をつくっているか、Virus が感染すると種々の細胞系の増殖がある事がある。

26. 吉田型腹水肉腫病原の研究 奥山一也 (大阪回生病院, 大阪大学医学部研究科学生)

Agent of Yoshida Type Ascites-Sarcoma. KAZUYA OKUYAMA

吉田型腹水肉腫を接種したラットの体温を測定すると発熱している事を知り各生存日数が 3.5~4 日の週期を持っている事を知った。

接種材料毒力が高い場合は 3 日に短縮されるこの発熱が混合感染によるものでないという証明を行うため 1) 手術操作は厳密に殺菌操作をする。2) 種々の抗生物質, 抗菌物質を使用

した。使用された薬剤はホモスルファミン、ストレプトマイシン、ペニシリン、クロロマイセチン、オーレオマイシン、テラマイシンであり、得た結果は下記の通りである。

- 1) 之等の薬剤は吉田型腹水肉腫を完全に抑制する事は出来ない。
- 2) 稍抑制的に働き使用中良好な経過を示すものはストレプトマイシン、テラマイシン、ホモスルファミンであり
- 3) 之と反対に働くものは、ペニシリン、クロロマイセチンであり。オーレオマイシンは注射用を内服せしめたから再検を要する。

この際、前(2)に属する薬剤は一般に腹水及び皮下の浮腫は著明に減少し、使用中止後2～3日で急速に増加、症状悪化を示す。

(3)に属する薬剤は使用中腹水及び皮下の浮腫増加が著明であり使用中止後2日位で一応は之等の症状が軽快する。以上の点から考えて前述の薬剤の健常動物に対する影響は目下詳細に追及中である。(文部省科学研究費による)

附 議

武田勝男： 実験に細心の注意を払い、且各種の抗生物質、抗菌物質を使用したのに、混合感染をまず完全に防止していると考えらるべきである。

27. 乳癌好発系ハツカネズミの分離及び癌組織の移植

特異性について 鎌良義彦, 赤松保之

Further Studies on the Segregation of High Mammary Cancer Strain of Mice and Characteristics of Tumor Transplantability.

YOSHIHIKO TSUBURA, YASUYUKI AKAMATSU

(The First Department of Pathology, Osaka University)

Selection of High and Low Mammary Cancer Strains of Mice.

Up to the winter of 1952, our strain has reached seventh generation and nineteen females developed spontaneous mammary cancer. Other types of tumors did occur in this strain. Descendants of A strain were not obtained. Offsprings of B strain produced a few cancer animals, so the descendants of this strain were selected toward the low cancer strain. Descendants of C strain produced mammary cancer in each generation (Fig. 1.)

To obtain the strain of high and early incidence of spontaneous mammary cancer, the descendants of C strain mice were selected at first toward the early incidence of cancer. C 431 strain has come to show earlier incidence in successive generations, and so we are keeping the offsprings of this strain (Fig. 2).

Transplantation experiments

It was ascertained that the transplantability of spontaneous mammary cancer

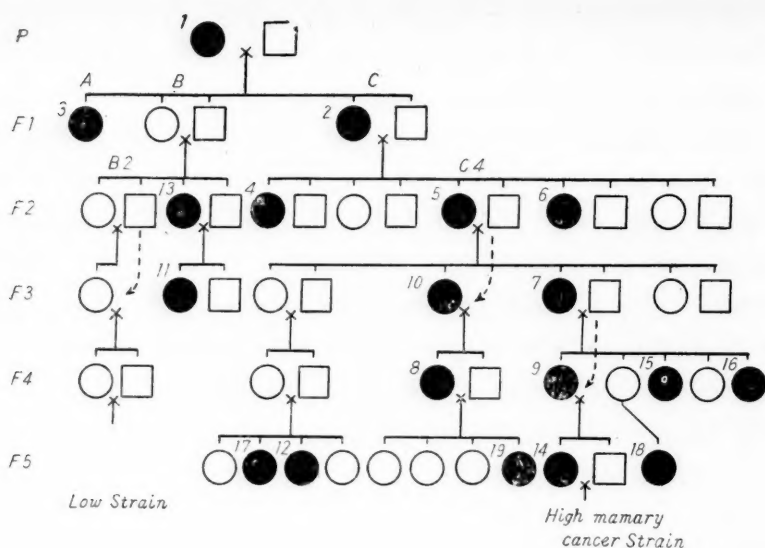


Fig. 1

tissue was determined only by the strain of transplanted mice regardless of their sex, age and site of transplantation. Spontaneous mammary cancer of C strain can be transplanted neither to stock albino mice nor to B strain, but only to C strain. Even in the C strain, there was C 1 strain that was resistant to transplantation of the tumor of C strain. In the third or fourth generation of C strain, rate of transplantability increased. This evidence indicates that the C strain was much more purified in the later generation.

This characteristic of transplantability of spontaneous tumor was changed by the serial transplantations. After the fourth serial transplantation, tumor tissue became transplantable to C 1 and B strains that were resistant to the spontaneous tumor of C strain. After tenth successive transplantation, tumor could be transplanted to the stock albino mice. Thirteen serial transplants could not be transplanted to the C3H strain but after sixteenth transplantation generation, tumor could take in this strain and showed slight growth though it regressed and completely disappeared one month later. Shortening of latent period of tumor development and the tendency to cause lung metastasis was observed after fourth serial transplantation. (Table 1).

Fig. 2. Cancer age and life of mice in each generation

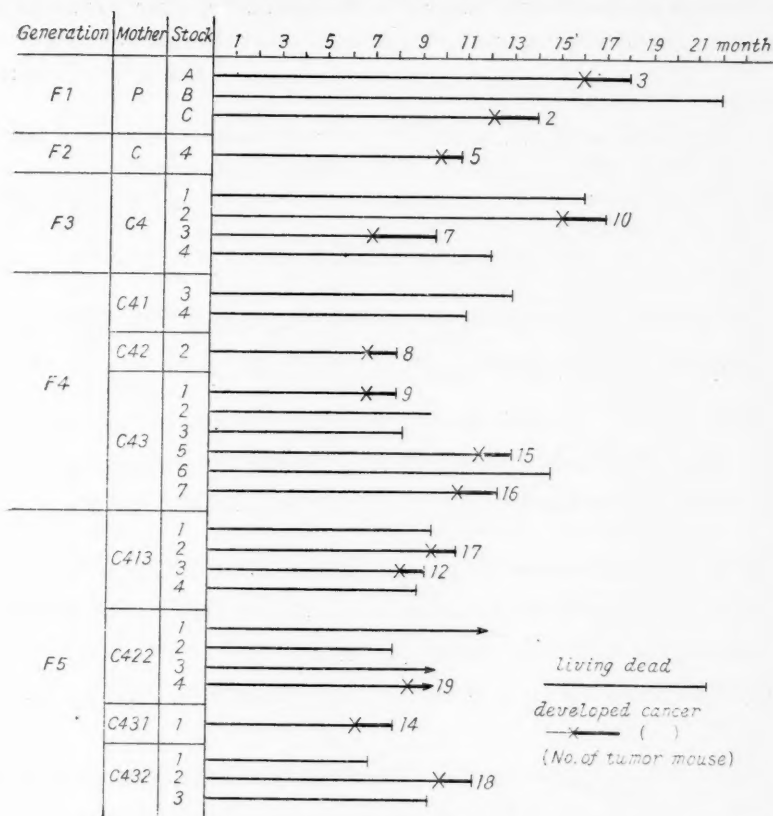


Fig. 2

Table 1. Successive transplantations of mammary cancer

Generation of transplant	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
transplanted to																
C strain	6/6	2/2	4/4	3/3	3/3	2/2	3/3	3/3	3/3	3/3	2/2	3/3	1/2	3/4	4/4	6/6
C I strain				1/1												
B strain		0/3		1/1				2/2					3/3			
stock albino										6/7						
C 3H strain													0/3			0/3
Number of takes / number of transplanted mice																

The histologic features of transplants remained as that of original tumor. Filtrate of the tumor tissue could not produce cancer in adult C strain. Serum or saline suspension of tumor cell was inoculated in the susceptible mice intra-

peritoneally. After two months, nodular tumor formation was observed in these mice but there was no ascites. After the transplantation, clear peritoneal fluid was obtained but it could not produce the tumor in other susceptible strains of mice.

(文部省科学研究費による)

附 議

武田勝男： われわれの教室関係の甘日鼠飼育所でもあるグループの鼠に乳癌が好発しその教系は累代移植されている。その性状は演者のそれに等しい、未だその系統を固定し得るに至っていない。

蜷良義彦： Cancer Research に Klein が上皮性腫瘍が容易に腹水化したという報告をみて、腹腔内移植を試みましたが、腹水癌は発生しませんでした。

28. p-Dimethylamino-azobenzene による肝癌発生に対する 人胎盤絨毛組織水解物の影響及びこの実験における色素の毒 性について

浅野 定 (京都大学医学部産婦人科教室)

Effect of Placenta Hydrolysate on p-Dimethylaminoazobenzene Carcinogenesis and Toxicity of This Dye. SADAMU ASANO

p-Dimethyl-aminoazobenzene (DAB) 飼与による大黒鼠の肝癌発生は、肝末或いは血粉の添加に依て抑制される事が知られている。又前癌期に肝の実質障碍及び硬変を伴うが、人胎盤絨毛組織の水解物は我々の教室で肝機能の保護作用及び四塩化炭素による兎の実験的肝硬変を抑制する事を証明しているので、進んで発癌に対しいかに影響するかを知らうとしてこの実験を行った。

第1回は予備実験として、若い成熟した大黒鼠に白米と野菜だけを与えた無処置群(12頭)、0.06% (DAB) 白米を与えた対照群 (26 頭)、これに絨毛水解物窒素含量6%を毎日 1cc 宛予め2週間与えた群 (26頭) として、DAB投与3ヵ月以後に死亡したもの及び5ヵ月後屠殺したものを合せて有効例数とした、これに対する発癌率は表に示したように両者に有意の差を認めなかった。

第2回は無処置群、DABだけの対照群、絨毛水解物を毎日 2cc 宛全期間を通じて与えた群、白米粉の 10%に胎盤の乾燥粉末を混じた群及び同様に 10% ミルクカゼインを混じた群各4頭を5ヵ月をこゝ長期に亘り飼ひ続けた。結果は絨毛水解物或いは胎盤末の添加は発癌を絶対的に抑制するものではないが発癌の時期をおくらせる様に見えた。

第3回は前回と同じ実験群につき各群の例数を増し 20 頭宛とした、DAB投与を始めてから2ヵ月後に急に動物の体重が減少し死亡するものが続出した。これは後に述べるようにDABが不純であるためと分り再結晶したものにかえて実験を続けた。結果は胎盤末添加群は対照群に比べ発癌がややおくれるようであるが、ミルクカゼイン群とは差がない。

第4回は対照群と前回動物が早く死んで結果を判定できなかった絨毛水解物群と各 27 頭に

第 1 表

実験回数	実験群	始めの動物数	肝 癌 発 生 率 (発癌例数/剖検例数)							合 計	百分率
			DAB 飼 与 日 数								
			91~120	121~150	151~180	181~210	211~240	241~			
1	対 照 群	26	(自 然 死) (屠殺)							18/25	72%
	DAB投与前に 絨毛水解物を1 日1cc 2週間	26	1/1	5/5	12/19					15/25	60%
		(自 然 死)									
		対 照 群	4	0	0	2/2	0/1	0/1	0	2/4	50%
2	絨毛水解物1日 2cc 投与	4	0	0	0	1/2	1/2	0	2/4	50%	
	胎盤末10%添加	4	0/1	0	0/1	1/1	0	1/1	2/4	50%	
	ミルクカゼイン 10%添加	4	0	0	0	0	0	4/4	4/4	100%	
	対 照 群	20	(自 然 死) (屠殺)							11/12	92%
絨毛水解物投与		20	4/4	0/1	7/7				3/10	30%	
		胎盤末10%添加	20	3/10	0	0				9/15	60%
	ミルクカゼイン 10%添加	20	2/7	0	7/8				9/13	69%	
3	対 照 群	20	(自 然 死) (屠殺)								
		27	0	0	10/17				10/17	59%	
		27	3/5	0/2	6/6				13/23	57%	
	対 照 群	27	0	0	10/17				10/17	59%	
4	絨毛水解物投与	27	1/1	2/2	10/20				13/23	57%	

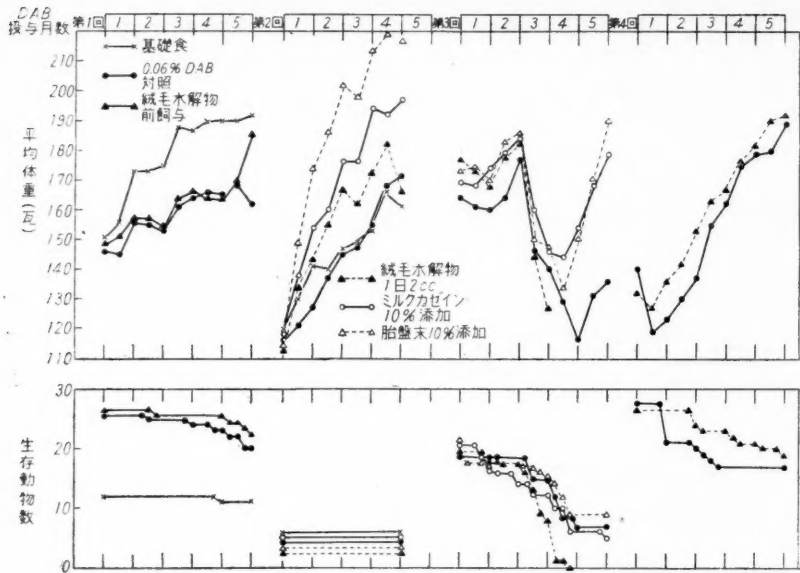
ついて行った、結果は発癌率の点では両群に差を認めなかった。併し肝重及び肝指数は対照群に比べ絨毛水解物群が低く、又肝硬変の合併も後者がやや低率であった。なお対照群の1頭に左腎実質から発する示指頭大の腫瘤及び絨毛水解物群の1頭に右の後腹膜下に鶏卵大の腫瘤が生じたので、肝癌以外の腫瘤の発生を疑ったが組織学的には何れも炎症性肉芽腫であった。

以上4回の発癌実験から絨毛水解物及び胎盤末はDBA発癌に伴う肝硬変を軽度抑制するが、肝癌の発生率には影響せず、ただその発育をややおくらせるようである事を知った。即ち抑制実験としての結果は陰性であったが、この系列の実験中観察したその他の点において先人とやや異なる知見を得たので以下これについて述べる。

DABを投与した動物の体重(第2表)は無処置のものに比べ、第1回では明かに低い、第2回では差がない。併し絨毛水解物、ミルクカゼイン、胎盤末添加の順に体重増加が著しい。即ち絨毛水解物はDAB投与に不拘その成長促進作用をあらわし、胎盤末は純蛋白質ミルクカゼインより著しい効果を示した。

DABは毒性があり発癌実験中の動物死亡はかなり高率とされているが、第1、2回の実験では発癌期3カ月末迄殆んど死亡はなく、5カ月後になお80%に近い動物が生存した、処が

第2表 DAB投与期間中動物の成長と生存率



第3回には2カ月以後、急に体重が減少し死ぬものが続出した。その原因を探求して、その頃使用したDABが同じ会社の製品ではあったが新しく購入したもので、純品の融点は 117°C とされているのに、これは $112^{\circ}\text{C}\sim 116^{\circ}\text{C}$ である事を知った。そこで再結晶を3回行い融点 115°C のものを得て、以後これを使用して良い結果を得ている。これから考えて先人の実験においてDABの毒性と考えられているのはむしろこの不純物の作用ではあるまいか、又同じく白米を主食とした実験で我が国では欧米での追試に比べ動物死亡率が高いのもこれが関係するのではなかろうか。

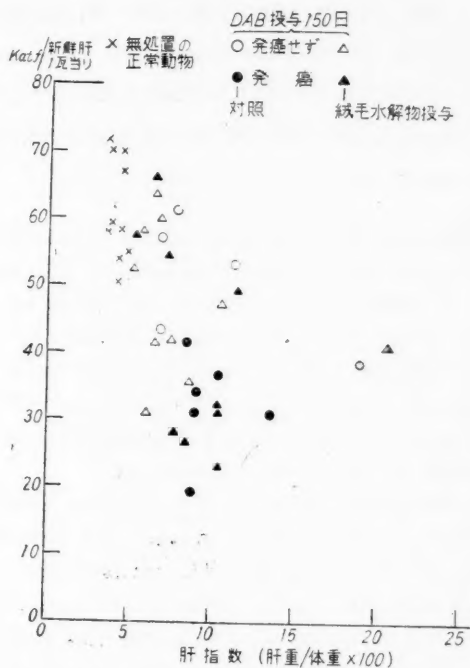
なお第1回実験で全期間動物の攝食量を測定した処、DAB白米を1日平均各月10~13瓦とり、150日間生存した動物のDAB攝取量は平均956瓦であった。

第1回実験は雌雄同数としたが雌雄の間に発癌率の差はなかった。又全期間雌動物26頭の腫瘍を検して性周期の発現を追求したところ、始め1カ月間正常の性周期を見たものは17頭、2カ月以後5カ月まで各月5頭が正常周期を示し、最後まで性周期を見せたものの中3頭が発癌していた。これは先人の実験とやや異りDAB投与は性周期の発現を抑えるが絶対的なものでない事を知った。そこでDAB投与中の動物の受胎能力を知ろうとして、DAB白米群及びこれに胎盤末を添加した群各4頭を性周期をしらべながら発情前期に雄と交配した、8頭中7頭がDAB投与開始から12~46日後に受胎した。対照群3頭の中1頭は流産し2頭は分娩に到った。胎盤末群は4頭とも分娩し2頭は完全に哺育した。更に末期に胎盤末群の3頭は発癌しながら(183~199日)妊娠し1頭は流産したが他は分娩した、併し仔は生後2週間で

死亡した。これらの母獣の中発癌期以後まで生きた5頭はすべて発癌した。これは楠本或いは杉浦及び Rhodes の結果と著しく異なる。即ちDABを与えても、また発癌していても妊娠、分娩及び哺育を行い得る事を知った。又この際胎盤末を添加すると良い影響を与えるようである。なおここに生まれた仔は生後170日以上しても発癌しなかった。

第4回実験で150日以上生存した動物について、肝のカタラーゼ量を Iolles 法の Sumner 変法により測定し、新鮮肝1瓦当りの Katf であらわし、これの肝指数に対する分布を見た

第3表 DAB 投与 150 日後の肝カタラーゼ量の肝指数による分布



(第3表)。これによると肝癌の発育が進めば確かにカタラーゼ量は低下するが、その初期には必ずしも低下せず、又全例の3分の1は正常範囲内にあるからDAB投与そのものが肝カタラーゼ量を低下させるとは考えられない。

以上を要約すると (1) DABによる肝癌発生に対して人胎盤絨毛組織水解物及び胎盤末の添加飼与は見るべき影響を示さなかった。併し合併する肝硬変をやや抑制し動物の成長を促進した。(2) DABによる発癌実験での動物死亡はさほど甚しいものでなく、又動物の成長も軽度抑制されるに過ぎない。いわゆるDABの毒性には混入する不純物の与る所が大きいと考える。(3) DABの投与によって雌の性周期はすべてなくなる訳でなく、又妊娠もし分娩及び哺育もなし得た、なかには発癌してからさえ妊娠分娩を行った、この点について胎盤末の添加

は良い影響をあたえた。(4) DAB投与5カ月後に肝カタラーゼ量を測定したところ、発痛したものは多く低値を示したが、DAB投与だけでは必ずしも低下していなかった。(文部省科学研究費による)

29. チオアセトアミドおよびバタージェロをあたえた ダイコクネズミの肝臓の組織学的変化

滝 一郎, 川井一男, 植村富士男, 北村 旦, 猿山義男

**Pathologic Changes of the Liver in Rats Fed Thioacetamide and
p-Dimethylaminoazobenzene** ICHIRO TAKI, KAZUO KAWAI, FUJIO
UEMURA, HAJIME KITAMURA, YOSHIO SAYAMA

(1st Pathological Institute, Osaka University)

Much has been said about the correlation between hepatoma and liver cirrhosis. In the human cases, some definite correlations seem to exist between these two lesions. There are numerous experimental investigations on the liver cirrhosis which is induced by various substances in laboratory animals. Various agents are capable of inducing cirrhosis. The majority of these agents, however, is not capable of giving rise to hepatoma. On the other hand, carcinogenic substances which are known to produce hepatoma induce liver cirrhosis frequently. p-Dimethylaminoazobenzene (DAB) is one of the good examples.

Medical literature contain records of many observations that the combination of agents was more effective than either of the same agents alone to induce liver cirrhosis. The same can be said on the hepatoma production, since it has been reported that double application of o-aminoazotoluene and coal-tar or benzpyrene hastened the development of hepatoma as compared with single administration of o-aminoazotoluene. There are, however, no experiments attempting to observe the effect of combination of DAB and any other substance which causes liver cirrhosis or hepatoma.

Present communication deals with the histological studies of pathological changes of the liver produced by the administration of DAB and thioacetamide. Thioacetamide is known to produce liver cirrhosis and malignant tumor of the liver in rats.

One group of 50 rats was fed the basal diet (Table 1) supplemented with 0.06 per cent DAB; another group of 140 received the basal diet supplemented with 0.035 per cent thioacetamide; and a third group of 50 rats was fed the basal diet supplemented with 0.06 per cent DAB and 0.035 per cent thioacetamide. The second group was divided into two subgroups after feeding of 6 and 8 weeks respectively. These two subgroups were maintained on the basal diet supplemented with DAB, instead of with thioacetamide. Autopsy of the animals were performed immediately

Table 1

Rice Powder	16.2	kg.
Casein	2.0	kg.
Brewers' Yeast	0.4	kg.
Salt Mixture	0.8	kg.
CaCO ₃	240	g.
K ₂ PO ₄	300	g.
NaCl	140	g.
MgSO ₄	80	g.
FeNH ₄ (SO ₄) ₂	40	g.
Corn Oil	0.6	kg.
Liver Oil	0.01	kg.

after death except for unusual instances. Autopsy material were fixed in dilute formalin and other fixatives. Hematoxylin and eosin stain of paraffin sections of the liver tissue was used mainly for the histological study.

Brief description of the liver changes in rats of each group is given as follows:

1. Since the histological changes of the liver in rats fed DAB have been rather completely studied by Maruya and other investigators, the microscopic findings of the liver in the first group are not described, but only referred to in analysis of the changes of the liver in the third group.

2. In the second group, degeneration and necrosis of the liver cells appeared early in the experiment. The changes became quite distinct within one week, and seemed to appear mainly in the central area of the liver lobules. The nuclei were enlarged and became vesicular. The nucleoli were enlarged very prominently. By 4 weeks the degenerative changes extended toward the perimeter of the liver lobule. The remaining liver cells in the periphery, however, still have basophilic cytoplasm and nuclei with abundant chromatin. Nucleoli were not prominent. Large cells accompanied by large nuclei often appeared among these cells. Small focal necrosis appeared at random in the lobules. The foci were then replaced by groups of small cells which might be originated in mesenchymal constituents of the sinusoid. Between these cells fine collagenous fibers were laid down. Proliferation of the fibrous tissue in the portal area occurred early in the experiment. The fibrous tissues, which developed within lobules and in the portal area, extended gradually in strands and communicated with each other so as to give microscopic evidence of cirrhosis. Well established cirrhosis was found at the end of the 10th week.

3. In rats of the third group, degeneration of the liver cells occurred more intensely and more extensively as compared with the other two groups. The majority of liver cells, except for those in peripheral area of the lobule, showed severe degeneration. The degeneration was similar in quality to that seen in the second group. Proliferation of the cells of portal and perilobular bile-ducts became apparent by two weeks and extended very rapidly. The proliferation developed

more prominently and grew more quickly than in the first group. In the 4th and 5th weeks, the liver parenchym seemed, at a glance, to be composed only of masses of degenerated liver cells, proliferating bile-ducts and remaining mesenchymal elements. However, small islands of liver cells which have normal arrangement and basophilic cytoplasm were present even in a small number. The cells of the islands were rather small and the nucleoli were not enlarged. Proliferation of the mesenchymal constituents in the lobule was not so prominent as seen in the other two groups.

The mortality of the third group was so high that only two rats survived 8 weeks. The rats which survived 54 and 56 days showed remarkable changes of the liver. Bile-duct proliferation reached an intense grade. Not only the extensive area of the parenchym was replaced by the bile-duct proliferation, but the parenchym was separated into many islands of various sizes. The remaining parenchymal cells showed distinct atypical proliferation. Such distorted and atypical figure like this was observed only in rats fed DAB over 11 or more weeks.

Table 2

	DAB	TAA	DAB+TAA
Degeneration of liver cells			
Central area of lobule	+	+++	+++
Peripheral area of lobule	+	+	++
Hyperplasia of liver cells in perimeter of lobule	++	+	±
Bile-duct proliferation	+	—	+++
Fibrous proliferation in portal area	+	—	++
	↓	↓	↓
	++	++	+++
Hyperplasia of R. E. S. of sinusoid	+	++	±
	↓	↓	↓
	±	+++	±
	↓	↓	↓
	Cirrhosis	Cirrhosis	Cirrhosis
	+	+	++

A comparison of the histological findings among the three groups in several important points is given in Table 2.

Precancerous lesions developed earlier in the liver of the third group than in the first group. Rats of the second group showed typical cirrhosis, but no precancerous lesions. The changes of the liver in rats fed thioacetamide for weeks and then DAB will be reported in the future.

(文部省科学研究費による)

30. バターイエロー肝癌発生におよぼす網内系閉塞の影響

について 川井一男, 滝 一郎, 植村富士男, 猿山義雄, 北 村旦

The Effect of the Blockade of the Reticulo-Endothelial System of Rats on the Cancer Production by p-Dimethylaminoazobenzene (1)

KAZUO KAWAI, ICHIRO TAKI, FUJIO UEMURA, YOSHIO SAYAMA,

HAJIME KITAMURA (First Pathological Institute, Osaka University)

The rats fed p-dimethylaminoazobenzene indicate marked swelling of the spleen at the initial stage of experiment and also the hyperplasia of cells belonging to the reticulo-endothelial system in the spleen, the liver and other organs. It can readily be imagined that the reticulo-endothelial system in general may have some effect on the metabolism of p-dimethylaminoazobenzene.

We investigated in the present study the effects of hypofunction of the system on the liver of rats fed p-dimethylaminoazobenzene before the occurrence of hepatic cancers. 189 hybrid albino rats weighing 80 to 130g were used in our experiments. They were divided into four groups: 1) control rats fed basal diet, 2) rats fed DAB diet, i.e., the basal diet containing 0.06% p-dimethylaminoazobenzene, 3) rats fed DAB diet associated with the intraperitoneal injections of trypan blue solution, the dose of which was 1cc of 1% aqueous solution every four days, and 4) splenectomized rats fed DAB diet. The basal diet used was semi-synthetic nature, composed of starch, casein, yeast and some fat and mineral salts.

Group 2 showed far higher death rate than Groups 4 and 3. The mortality of each group on the 30th experimental day was as follows:

Group 1 15.0%, Group 2 59.6%, Group 3 80.5%, Group 4 25.0%

The differences in the histological findings of the liver of each group are given in Table 1.

Table 1

Histological Findings		Group 3 (Trypan blue + DAB)	Group 2 (DAB)	Group 4 (Splenectomy + DAB)
Portal areas	Proliferation of bile ducts and canaliculi	+++ (earlier occurrence)	+	± to +
	Proliferation of fibrous tissue	±	++	+++
Sinusoids	Cellular infiltration and proliferation	+	++ (focal)	± to +
Liver cells	Regressive changes	+++	+	+
	Hypertrophy and hyperplasia	+	+++	++
A typical nodular hyperplasia		— (69th day)	— (44th day)	— (89th day)

The spleen of the rats of Group 3 showed remarkable hyperplasia of reticulum cells, but no proliferation of myeloid cells.

The death rate of experimental animals was so high that we could not ascertain whether the incidence of liver cancer by butter yellow would be changed by above treatments or not. But we presume that the function of the reticulo-endothelial system might have an intimate correlation to the metabolism of p-dimethylaminoazobenzene *in vivo* and also the mechanism of its carcinogenic action.

(文部省科学研究費による)

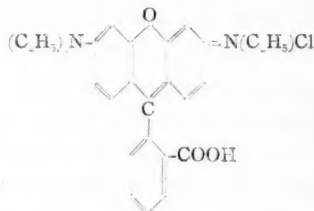
31. Rhodamine B によるラッ テ肉腫の実験的成生 (第1報)

梅田眞男

Experimental Production of Sarcoma in Rats by Injections of Rhodamine B.

First Report. MASAO UMEDA (Cancer Institute)

Rhodamine B is a kind of xanthene dye stuff, a basic hydrochloric acid salt of diethyl-meta-amino-phenolphthalein, forming green crystals, the watery solution of which has rose color with a strong fluorescence. The substance is said to be used in Japan for coloring various food articles and for the preparation of rouge. Our recent experiment demonstrated that this dye stuff manifests a certain degree of carcinogenic effect when repeatedly injected into the subcutaneous tissue of rats over a prolonged period of time.



Rhodamine B

Yao, and later Okamoto, Furukawa and Kawaji fed rhodamine B mixed with the usual laboratory diet to rats for over 200 days, but they failed to find any notable pathological changes either in the liver or in other organs. Warabioka, in our Institute, carried out similar feeding experiments for 14 months, using hamsters as well as mice, also with negative results (unpublished observation). In view of Schillar's report that sarcomas were produced by repeated injections of light green F. S., we have undertaken the subcutaneous injections of rhodamine B, and it was by this method that we succeeded in producing sarcoma at the site of injections in rats. In a similar experiment mice failed to produce sarcoma in the course of 15 months.

Experimental methods: 20 normal adult albino rats of a mixed Saitama strain, each weighing about 150 g, were given subcutaneous injections, at as nearly the same site as possible on the back, of 1 cc of 0.5 gdl. watery solution of rhodamine B (Tokushu Chemical Co., Ltd., Tokyo) two to three times a week. The concentration of the solution was increased to 0.75 gdl. after 1.5 months, to 1 gdl. after

3 months, and to 1.5 gdl. after 9 months. After about one year of repeated injections, when the rats tended to become weak, the concentration of the solution was gradually decreased. During this stage of the experiment, injections were discontinued for a period of about 1.5 months, being resumed again after that period of interruption.

Results: In the course of the experiment 10 rats died early without showing tumor. Out of the remaining 10, which lived 450 days or more, 5 or possibly 6 rats produced sarcoma at the site of the injections. Data on these 6 rats may be given as follows:

Rat 1. Female. Received in total 900 mg of rhodamine B in the course of 450 days. Fibroblastic and spindle cell sarcoma at the site of injections on the back, with metastases in right axillary and right inguinal lymph nodes.

Rat 2. Male. Lived 485 days, receiving during this time 945 mg rhodamine B. Fibrosarcoma at the site of injections, without macroscopic metastasis.

Rat 3. Male. Lived 505 days; total amount of rhodamine B 980 mg; fibrosarcoma at the site of the injections, without macroscopic metastasis.

Rat 4. Male. Lived 532 days; total amount of rhodamine B 1040 mg; fibrosarcoma at the site of injections, with metastasis in the left axillary lymph node.

Rat 5. Female. Lived 631 days, total amount of rhodamine B 1165 mg; fibrosarcoma at the site of injections; no metastasis.

Rat 6. Female. Survived 525 days; 1020 mg rhodamine B. A tumor of the size of a little finger tip was found at the site of injections, and with it a small spherical tumor in the axillary region. As the tumor on the back reached the size of a middle finger tip it was eaten by the rat and was lost, and from that time the growth of the axillary tumor stopped. Histologically, this axillary tumor showed parenchymatous hyperplasia and fibromatous proliferation of stroma. It was impossible to obtain tissue of the tumor on the back for examination, and we were unable to decide whether the axillary tumor was of spontaneous origin or not.

As described above, with the possible exception of Rat 6, all the five rats developed sarcoma at the site of rhodamine B injections, and these sarcomas were of the same general characters. These tumors have smooth surface, sometimes with an ulcer formation with evident border on the circumference, and are closely adherent to the skin and muscular tissue. They are elastically solid, cut surface evenly pearly white with hardly recognizable necrotic areas. There is no evidence of the inhibition of the dye in the tumor tissue.

Histology: All the tumors are diagnosed as fibrosarcoma, being composed chiefly of fibrinoplastic spindle cells, showing mitotic figures frequently. The lymph node metastases found in the two rats coincided with the primary tumors in every histological feature.

Transplantation: Sarcoma of Rat 1 and of Rat 4 were successfully transplanted to normal rats of the same mixed strain. The first tumor gave the positive

transplantation rate of 100%, 22%, 20%, 80%, 30% and 60% in successive generations, and the second, 80%, 67% and 70%. Transplanted grafts usually produced palpable nodules in three or four weeks, and the rats died of tumors in one to two months on an average after transplantation.

Comments: The gross process of the tumor formation is easy to follow. It is from 13 to 14 months after the beginning of the injections that tumor is first noticed as a hard nodule, when 760-810 mg of rhodamine B had been delivered. The repeated injections of the dye cause the subcutaneous tissue at the site to harden, and this gradually progresses to assume the form of a hard disk of tissue, which after one or two months grows into a tumor of from 5 to 6 cm in diameter, when it kills the rat.

The exact mechanism of this sarcoma producing process is not clear at present. There is no doubt that the sarcoma is produced as a result of some stimuli coming from the repeated injections of rhodamine B solution, but we have as yet no indication even to tell whether physical or chemical reactions play the deciding role. It may be pointed out that the same obscurity prevails as to the mode of sarcoma production by similar injections of glucose, fructose, or light green F. S.

32. 睪丸腫瘍の実験的研究 (第一回予報)

川村民次郎 (京都大学医学部病理学教室)

Experimental Studies on Testicular Tumors (Preliminary Report I)

TAMIJIRO KAWAMURA

睪丸は一つの内分泌臓器であるため人類ではこれに腫瘍が発生した場合には予期せられる如く屢々異常のホルモンを産出し又は産出の減退を起こす。睪丸の悪性腫瘍は潜伏睪丸に高率にその発生を見、又その発生年齢は性的活動の盛な青壮年期であることが多い。

動物において鳥類では睪丸腫瘍は化学物質の刺戟により又一般の他の性殖機能に関与する臓器における腫瘍の発生はホルモンと密接な関係にあることが知られているように二十日鼠においてエストロゲンの注射によりても作られる。

Michalowsky 氏の ZnCl_2 により初めて作られた家鶏の睪丸奇形腫は成熟動物にしかも春期ホルモン活動の旺盛な季節に作られ又脳下垂体前葉ホルモンの影響下において作り易いことが知られている。

この家鶏の所謂 Zn^{+} 奇形腫は我国では島内氏の追試で良好な成績が出、又井坂氏は CuSO_4 による白鼠睪丸腫瘍の実験的研究を報告している。

私は昭和 25 年度日本病理学会西部地方会及び昨年度日本癌学会総会において人体睪丸腫瘍の統計的並に病理学的研究について発表した。次に実験的睪丸腫瘍の研究により種々な分類方

組織学的所見次の通りである。

		3~5日迄		1 週	2 週	3 週	6 週	10 週	15 週
被 膜	水 腫	卅	卅	卅					
	充 血	卅	卅			卅			
	出 血	卅		+			(+)		
	細胞 浸潤	+	卅	卅	+	+	+		+
	変性 壊死					+			
	肥厚 増生						+	+	+
間 質	肉芽 形成					+	+		+
	水 腫	卅	+	+					
	充 血	卅	+	+	+				
	出 血	+	+	+					
	細胞 浸潤	±		+	+	+			+
	肥厚 増生			+		+			+
細 胞	肉芽 形成					+	+	+	+
	間 細 胞	空 胞 浸 潤	空 胞 浸 潤	空 胞 浸 潤	空 胞 浸 潤				
	空 胞 浸 潤	+	+			+			
	核 濃 縮	+	+	+	+				
	精 核 崩壊・消滅	+	+	+	+				
	壊 死					+	+	+	+
管	セルトリ氏細胞	+	±						

法に対して検討を試みるため二三の癌原性物質を用い又ホルモンの影響をも研究しようとするものである。

本実験は成熟雄白鼠睪丸に3% ZnCl₂ 水溶液 0.2~0.05 cc 唯一回の注入後実験期間中毎日3~5 ラッテ単位の脳下垂体前葉ホルモンの皮下注射を行い日を追い組織学的に経過を観察した。

以上は経過の略記であるが大体3週以後において被膜及び間質の肉芽形成が始まり、その中に多数の巨細胞を認めらる。又被膜より間質の細胞浸潤に大形の細胞を多く認める。壊死萎縮する細精管の周囲より肉芽組織がせまり時に細精管を分断しているところもある。細精管の一部再成され活動の盛な像も認められる。

本実験においては現在までは腫瘍の発生には至っていないし又脳下垂体ホルモンの影響も明かではないが未だ実験継続中にて次回に引きつづき成績は発表する予定である。

33. 腫瘍と内分泌 (第一報) 翠川 修, 富田隆介, 平岡 治

(京大医学部病理学教室)

Tumor and Internal Secretion. (1) OSAMU MIDORIKAWA, RYUSUKE TOMITA, OSAMU HIRAOKA

腫瘍の発生並に發育に演ずる全身素因の役割, 就中内分泌機能の腫瘍に及ぼす影響は甚だ大きいと考えられる。我々は現在この問題を検討中であるが今回は特に甲状腺との関係について報告する。

甲状腺と腫瘍との関係は 1) 甲状腺機能と腫瘍発生~發育との関係, 2) 甲状腺自身の腫瘍に関する研究に二大別される。

1. 抗甲状腺剤の腫瘍発生に及ぼす影響 我々は甲状腺の機能低下を惹き起す抗甲状腺剤として Methiocil を選び之が Azo 色素肝癌発生に及ぼす影響を研究した。

M投与群として 3'methyl dimethylaminoazobenzen (3'DAB) を与える外に methiocil を経口経皮に与え, 対照群として 3'DAB (0.06 %) 単独投与群を作りこの兩群を3匹宛4, 8, 12 週目に各々3匹宛屠殺し特に肝及び甲状腺の状態を中心に病理学的検索を行った。

その結果は表1に示す如くで肝重量, 肝指数, 肝癌発生の有無, 或いは 3'DAB 攝取量を考慮すると明らかにMが 3'DAB に対して抑制的作用を有している。組織学的にも矢張り同じく何れの場合もM投与群は 3'DAB 単独投与群に比し変化の程度が軽く特に12 週目では 3'DAB 投与群はすべて肝癌を発生しているに拘らずM投与群は高々結節状肥大を顕微鏡的に証明し得る程度である。

このMの示す Azo 色素 (3'DAB) 肝癌抑制作用の機構はMの 3'DAB に対する化学的直接作用等二三の因子も考えられるが矢張りM投与による甲状腺機能低下が最も大きい意義をもっていると考えられる。

序に我々は Azo 色素として 3'DAB を用いたが之は甚だ強力な癌原性を有しており12 週で既に殆んどすべて肝癌を発生しているのを確認した。

2. 実験的甲状腺腫瘍の研究 抗甲状腺剤(M)は甲状腺ホルモンの産生を抑制し従って之を動物に長期間連続に投与すると脳下垂体を介して実質性甲状腺腫が発生すると認められている。

一方吉田教授も指摘された通り O-Amino-Azotoluol (O. A. T.) も肝臓に対すると同じく甲状腺にも著明に増殖ないし化生を起させる。

我々は O. A. T. の甲状腺増殖作用特にMのそれとを比較しつつ O. A. T. 投与時の甲状腺の機能を知る目的で放射性ヨード I^{131} を 20 mc/100 gr 腹腔内に注射し1時間, 24 時間後に夫々屠殺して甲状腺を Lebrond & Gross による Radioautograph の方法に依って検索した。

その結果は O. A. T. 投与時では正常より早期にしかもより多量の I を甲状腺に証明し甲状腺は明らかに機能亢進像を示している。

一方 M 投与の白鼠甲状腺の I は極めて微量しか認められず従って O. A. T. の甲状腺上皮増殖作用と M のそれとは機能的に見て全く反対像を示している。

更に O. A. T. 投与白鼠の脳下垂体を見ても M の時の如き中葉増殖像或いは前葉の好塩基性

第 1 表

	動物 番号	性	体 重 開始時 終了時	肝		m'DAB 摂取 量 mg (米総量 g)	Methiocil 摂取量 g	結節性肝 肥 大 形	癌 成
				重 量	指 数				
m'DAB	1ヶ月	60 ♂	140 120	9.6	8.0	150.3 (235.0)	—	—	—
		82 ♀	110 115	9.6	8.3	134.4 (224.0)	—	—	—
		83 ♀	110 110	9.2	8.4	141.0 (235.0)	—	—	—
		平 均		9.5	8.2	141.9	—	0	0
	2ヶ月	61 ♂	140 160	12.0	7.5	36.0 (510.0)	—	—	—
		80 ♀	130 130	10.5	8.1	294.9 (491.5)	—	±	—
		81 ♀	110 130	10.5	8.1	267.9 (446.5)	—	—	—
		平 均		11.0	7.9	289.6	—	1	0
	3ヶ月	54 ♂	120 110	17.0	15.5	441.0 (735.0)	—	+	+
		55 ♂	105 145	18.5	12.8	418.2 (697.0)	—	+	+
		72 ♀	130 130	16.5	12.7	484.6 (811.0)	—	+	+
		平 均		17.3	13.7	443.4	—	3	3
m'DAB +Methiocil	1ヶ月	3 ♂	150 130	9.0	6.9	173.4 (289.0)	0.29	—	—
		28 ♀	130 120	9.0	7.5	146.1 (243.5)	0.29	—	—
		29 ♀	130 120	9.5	7.9	120.3 (200.5)	0.29	—	—
		平 均		9.2	7.4	146.6	0.29	0	0
	2ヶ月	7 ♂	130 135	10.5	7.8	329.1 (548.5)	0.55	—	—
		23 ♀	170 140	12.7	9.1	335.7 (559.5)	0.55	—	—
		24 ♀	150 140	10.0	7.2	318.3 (530.5)	0.55	—	—
		平 均		11.1	8.0	327.7	0.55	0	0
	3ヶ月	2 ♂	160 120	12.4	10.3	455.4 (759.0)	0.85	—	—
		22 ♀	170 180	14.0	7.9	492.0 (821.0)	0.85	±	—
		25 ♀	140 170	14.5	8.5	531.1 (888.5)	0.85	—	—
		平 均		13.6	8.9	483.5	0.85	1	0

細胞原形質の空胞形成等はなく従って O. A. T. の甲状腺に及ぼす作用は M と異り一次的直接的である。Butter yellow (D. A. B.) 又は 3'DAB 投与時の甲状腺は O. A. T. の場合の如く余り著明な増殖像を見ず、むしろ核濃縮、原形質の空胞形成等の所見より推して退行性変化が強い様に思われる。

従って同じ Azo 色素でも甲状腺に対して増殖的に働くものとしては O. A. T. 又はその誘導体の持つ化学的特殊性によるものと考え現在その本態を追究しつつ種々の Azo 色素の甲状腺に及ぼす作用を再検討している。

次に動物を O. A. T. Butter yellow 等で飼育するとその動物は遂に癌素因を獲得するといふ。

又前述の如き結果を考慮して Azo 色素と M の混合投与が甲状腺に対して如何様に作用する

第 2 表 / 1

		動物 番号	性	体 重 開始時 終了時	甲状腺重量 mg	摂 取 量 mg (未総量 g)	Methiocil 摂取量 g	
O. A. T. + Methiocil	1ヶ月	C	♀	85 83	64	113.8 (227.5)	0.22	
		D	♀	90 90	68	106.0 (212.0)	0.21	
		A	♂	110 140	108	258.3 (516.5)	0.50	
	2ヶ月	B	♀	100 100	63	234.0 (468.0)	0.52	
		43	♀	170 210	128	836.0 (1672.0)	0.87	
		44	♀	150 190	75	839.0 (1678.0)	0.93	
	4ヶ月	45	♀	160 155	105	787.5 (1575.0)	0.83	
		41	♂	183 250	—	794.3 (1583.6)	1.01	
	7ヶ月	32	♂	120 131	120	1129.8 (2259.6)	1.26	
	D. A. B. + Methiocil	1ヶ月	c	♀	110 140	68	65.0 (327.0)	0.27
			d	♀	90 110	83	51.0 (255.0)	0.23
			a	♂	183 165	126	123.9 (604.5)	0.48
2ヶ月		b	♀	135 165	72	120.0 (600.0)	0.57	
		7	♀	200 200	—	372.0 (1861.0)	1.07	
5½月		6	♀	183 183	90	379.0 (1837.5)	1.27	
7ヶ月		3	♂	240 120	120	501.0 (2505.0)	1.49	
O. A. T. 対照		4ヶ月	92	♀	100 145	—	629.0 (1258.0)	—
			94	♀	170 145	15	793.0 (1583.0)	—
			95	♀	170 200	28	743.0 (1486.0)	—

第 2 表 ノ 2

	動物 番号	性	体 重	甲状腺重量 mg	摂 取 量 mg (米総量 g)	Methiocil 摂取量 g
			開始時 終了時			
m/DAB + Methiocil	1 ケ月	3	♂	150	173.4	0.29
				130	(289.0)	
		28	♀	130	146.1	0.29
				120	(243.5)	
		29	♀	130	120.3	0.29
				120	(200.5)	
		平 均		55	146.6	0.29
	2 ケ月	7	♂	130	329.1	0.55
				150	(548.5)	
		23	♀	170	335.8	0.55
				140	(559.5)	
		24	♀	150	318.3	0.55
				140	(530.5)	
		平 均		63	327.7	0.55
	3 ケ月	2	♂	160	455.4	0.85
				120	(759.0)	
		22	♀	170	492.0	0.85
				180	(820.0)	
		25	♀	140	503.1	0.85
				170	(838.5)	
		平 均		83	483.5	0.85

かを考えて更に実験を行った。

現在迄に得られた知見としては全体として甲状腺上皮の増殖，コロイドの消失，原形質の膨大なしはエオジン嗜好性の増強，核分裂像，間質血管の増殖及び充血等であるが時によっては骨髓性化生像をも認めた，又 DAB, M混合投与7ヶ月の例の如く著明な腺腫形成を見る事もあり一方 O. A. T, M混合投与7ヶ月例の如く一部に転移を疑わしめる所見にも接した。

しかしこの事に関しては更に時日の経過を追ひ又例数を増加し試薬の投与量にも種々検討を加え実験を継続している。

以上の結果を表示すると表2の如くなり作用機構を異にすると考えられる Azo 色素とMとの混合投与は夫々の単独投与例に比べると甲状腺に対しより強く増殖作用を示すと考えられる。

更に白鼠に O. A. T. を投与した際腫瘍性増殖を暗示する臓器は肝及び甲状腺でありこの際肝は最後に悪性化するが甲状腺は然らずこの辺りの原因として O. A. T. 投与が甲状腺細胞機能を亢進せしめたために腫瘍性変化を来し得ないのではないかと考えられ更にその意義を確認すべきものと考えている。

34. 腹水肝癌の実験的生成 吉田富三, 佐藤春郎, 有路智彦 (東北大, 医, 病理)

Experimental Production of the Ascites Hepatoma.

TOMIZO YOSHIDA, HARUO SATO, TOMOHIKO ARUJI

昨年の学会で、吉田肉腫の発生に関して、アゾ色素肝癌組織内の内皮細胞或はツツペル氏星細胞の増殖が、吉田肉腫の発生と関係があるのではないかと予想して実験を行っていることを予報した。その後間もなくこの実験中に肝癌の腹水型即ち腹水肝癌と称すべきものが実験的に作られることを知った。

腹水肝癌は新しい腹水腫瘍の一つとして興味があるのでこのものについて報告する。この成績については昨年中に既に学士院で報告された⁽¹⁾。移植率、生存期間、移植方法等この腫瘍の実際面、及び二三の研究事項については協同者佐藤、有路が別報している。

1. 実験の動機： 肝癌組織中にはしばしば大半核細胞の増殖集団がみられる。之は肝癌中の内皮細胞の局所的増殖であり、この内皮細胞は上皮性のものと共に腫瘍性をもっているのではないかと別の根拠から考えられる。よってこの細胞を腹腔内に自由に繁殖させる方法をとれば吉田肉腫と同じものが得られるかも知れないと想定される。

2. 実験方法、及び成績： 肝癌を粥状にくだいて之を腹腔内移植することを反復するだけである。これをやってみると、移植動物には著明な腹水を生じ腹水中には大小種々の細胞集団が浮遊繁殖していることがみられた。同時に多数の結節状肝癌も生じた。腹水は無数の細胞集団をもって白濁しており、この腹水をもって容易に移植が出来、同じ状態を生じ、累代移植が出来る。細胞集団は種々の大きさ、形をもっているが、詳細にみると、その周辺部に内皮細胞層をかぶっているものがある。内皮細胞を認めえない集団も決して少ない。しかし肝癌細胞集団が内皮細胞によっておおわれていることは肝癌の組織構造の本質とよく一致する所であるから、この内皮性細胞をかぶった集団がこの腹水性肝癌の本質的構成要素であると考えられる。よってかかる構成物を仮に“肝癌島”と呼ぶことにすれば腹水肝癌とは島が腹水中に遊離繁殖している状態で、この腹水の1滴で累代移植できるものであるということになる。

3. 腹水肝癌の作り方： 以上のようにして腹水肝癌が出来ることがわかり、このものは要するに肝癌島が腹水中に遊離しておるものということがわかったので、実験的肝癌動物の末期には、肝癌島がその腹腔中に自然に遊離繁殖しているだろうと考えられた。之は他の癌腫の場合に癌細胞が播種性となるのと同一の事とみなされるからである。D.A.B. 飼与150日以上 of 肝癌動物 37 頭の腹水を検査した所 16 例に島の遊離していることを確認した。150 日以前の例には確認出来ない。そこでかかる腹水を以て移植してみると容易に移植性の腹水肝癌をつくる事が出来る。即ち腹水肝癌は肝癌結節を粥状にして島を遊離させて作ることも出来るし、又自然に遊離した島でつくることも出来る。

4. 肝癌島及び Pair について： 島は肉眼的に大きな者から、顕微鏡的の数個の細胞集団にすぎない者まで、あらゆる段階がある。従って、結局は1個の肝細胞と1個の内皮細胞との結合体となる。事実、肝臓腹水中には、細胞2個の結合体が無数に認められる。我々は之を Pair と称して島の最終的形態とみなしている。大きな島は Pair の成長した状態であり、肝癌とは要するにこの島の集合体と考えるのである。従って Pair は肝癌の究極的構成単位に他ならない。

吉田肉腫の単一細胞移植と同じ技術によりこの Pair 1ケをつり上げて移植を試みると、之によって肝癌を生ずる。即ちこの Pair 1ケから腹水肝癌が生じ大きな肝癌結節も生ずる。勿論やや大きな島1ケによる移植は更に容易である。このことについては細川が別報している。

5. 腹水肝癌中の自由細胞： 島の表面にある内皮細胞はしばしば分裂像を示し且つ表面から遊離してゆく状態が確認される。一方には内皮性細胞を被っていないような上皮性肝癌細胞の集団では、その集団が崩壊して細胞が1ケづつ遊離性になると認められる状態もある。従って腹水中には1ケづつ自由細胞となった兩種の細胞が多数存在しているわけである。この中前者即ち内皮性細胞の自由繁殖状態が起れば吉田肉腫と同じものになりうると予想したのであるが、この状態は今日迄の累代移植中に生じて来ない。更に細川は別報において、かかる自由細胞（内皮性、上皮性の区別は困難）をもって移植することを試みているが、自由細胞の移植は常に陰性であり、腹水肝癌も生じないし吉田肉腫様の腫瘍も生じない。この追及は我々の最初からの興味であるから更に実験中である。

6. 腹水肝癌はどこででも自由に之をつくることの出来るもので各種の研究に応用される価値のあるものと考え。例えば我々はこの上皮性の癌を吉田肉腫と共に化学療法研究に用いている。因に腹水肝癌の顕微鏡的検索は塗抹標本で行われるがギムザ染色は不適當で醋酸ゲンチアナ・ヴィオレット法⁽²⁾が適當である。

(文部省科学研究費による)

文献 (1) 吉田、佐藤、有路： 学士院紀要，27巻8号，1951。 (2) 佐藤： 日本病理学会会誌，40巻（地方会号），1951。

附 講

太田邦夫： 極めて興味ある御所見であります。若しこの上皮性の細胞と内皮性の細胞との双方が相伴って悪性を獲得し増殖してゆくとすると悪性腫瘍の発生に関して、非常に根本的な問題を提供すると思われる。これに関して次ぎの二つの点をお伺いしたい。

1. 一般に人及び実験肝臓について、吉田教授は上皮、内皮双方に悪性を認めてをられるか否か

2. 一つの Pair の上皮細胞及び内皮細胞を形態学的に確実に識別しうる根拠があるか否か。

吉田富三： 1) 第一の点は昭和15年頃に長崎の里見正義君が問題にして実験を試みた点です。論文は癌に出てをります。内皮が腫瘍性であるかという事は随分議論になる問題ですが、ここから出発して Pair というものが出て来た事で問題は具体的な材料をもって来たと思う。今後大いに研究してみたいと思いますし、して頂き度いと思います。二種の腫瘍性細胞からなる腫瘍の Analogie は Chorionepitheliom に求められると思います。

2) 幻燈でざらんに入れたような形で大体分ります。またこの内皮は墨粒の食食を著明に致します。

牛島 省：腫瘍性の肝細胞に伴う内皮細胞は腫瘍性は有せず、ただ前者の何等かの影響による増殖とは考えられませんか。

吉田富三：私は内皮性細胞も腫瘍性であろうとの考えから仕事を出発したのです。之を否定した立場から仕事を進める事も無論結構だと思います。

中原和郎：移植ができるということはそれだけで必ずしも悪性だということにはならないと思うので、吉田君のいわれる肝癌細胞に附着した内皮細胞が一所に移植されたものとしても、それが直ちに同時に悪性化したものだという証拠にはなるまい。

今井 環：腫瘍の構造がその母組織のそれに似るのは常識であるが、現在一般に信ぜられる正常肝細胞と Kupffer 氏細胞との関係と、ただ今拜見させて頂いた Couple の細胞相互間の関係とは多少異なるように思う。正常のものでは両者の間に Disse 氏腔などがあるが、御呈示の腫瘍細胞ではこれがなく密着しているなどがその一例である。この点についていかに御考えになっておられるか、御教示願いたい。

吉田富三：Hepatoma の構造を論ずると、正常肝小葉の構造、ことに Sinusoid の形、上皮との関係について通常教科書的理解ではどうしても割り切れなくなります。これについて3年ほど前の病理学会総会で正常肝小葉の構造について私見を述べました。それを御ら下さると幸いです。——Hepatoma から腹水肝癌を導くことは形の上で分り易いが、正常肝小葉構造から Hepatoma の構造を導くことは、(教科書的な構造を考えては)非常にむずかしい。分らないことになります。

浜崎幸雄：ヘパトームの血管腔に見られたという骨髓細胞らしい細胞は Virus HST. をマウスの脳内に接種しても現れる。又 Virus HST. は latent の状態で正常白鼠に証明せられるがリアゾ色素を投与すると Virus が増加する。そこで Virus HST., 吉田腫瘍及ヘパトームは一連の関係を持つものと考えらる。

佐藤隆一：健康な(悪性腫瘍でない)組織が自分の個体に移植できるかどうか、そして、同種動物の他の個体に移植できるかどうかは問題である。

35. 吉田肉腫に類似せる新腹水肉腫(弘前系)に関する研究(続報)

白淵 勇, 大星章一, 飯田俊徳, 小関哲夫 (弘前大学医学部病理学教室)

A New Strain of Ascites Sarcoma (Hirosaki-strain) Similar to the Yoshida Sarcoma (Continued). ISAMU USUBUCHI, SHOICHI OOHOSHI, TOSHINORI IIDA, TETSUO KOSEKI

岐阜系ラットの頸部淋巴腺に原発した腫瘍を同系ラット腹水に累代移植することに依て、吉田肉腫に極めて類似した新腹水肉腫(弘前系腹水肉腫)を得たことは昭和26年日本病理学会東部地方会で報告した。今回は其後の累代移植について報告する。

岐阜系ラットにおける腹水腫瘍の累代移植は現在迄7ヶ月、33代、122匹に及んでいる。移植陽性のもの即ち腹水移植後数日で純培養に近く迄増殖したものは全例死亡している。

この中明らかな事故死又は屠殺例を除き、死亡迄の経過の明かなるもの75例についての死亡日数をみると、3~7日(23例)、8~14日(33例)、15~21日(14例)、21~26日(5例)となる。

一般に体重の少い幼若ラットを使用するときは死亡日数も短く、体重つ多い成熟ラットを使用するときは死亡日数が長くなるが、全体よりみて、同時期に大体同大ラットについて、吉田肉腫で行った腹水累代例よりは稍経過が長い様である。

I) 累代腹水細胞所見は大体吉田肉腫と同様に 4~5 日で純培養の態状に達し、其後 7~8 日頃からは腫瘍細胞に比して液量が増加してくる。腫瘍細胞の細胞学的所見としては吉田肉腫と殆ど同様で、移植後の経過に依て変動し、移植直後には分裂が少く分葉核が多く、中期の純培養期には分裂が多く、核形は円形に近く、末期には再び分裂は減少し、分葉核が多くなる。中性赤—ヤーマス緑超生体染色及びギムザ染色によってみて、吉田肉腫の所見と殆ど同様で、発見当初にみられた若干の差違も累代移植の経過中に変動する範囲の中に含まれて、両者を区別することは困難である。ペルオキシダーゼ反応及び墨粒貪喰能も其後の如何なる時期について調べても常に陰性であって吉田肉腫と全く同様である。腫瘍細胞に毎常みられる光輝性の顆粒はズダンⅢ染色後乾燥させないで、直ちに封入するときは橙色調に染色されるので脂肪顆粒であろうと思われる。吉田肉腫についても同様の所見がみられる。

II) 吉田肉腫の腹水所見においても末期には腫瘍細胞に比して腹水量が増加し、細胞反応を伴ってくるのであるが、この傾向は特に弘前肉腫において顕著であって、大型のラット (120~150 g) を使用した場合は経過は割合に長く、大半のものが大量の腹水を生じて、細胞反応を伴い、腫瘍細胞は少くなり、定型的のものは死後剖検に依てみると、腹腔内に大量の線維素を析出し、各臓器を掩っている。幼若ラットを使用して経過の短い場合は著明ではないが、末期には一般に腫瘍細胞に比して液体成分が増してくることもこの現象の弱い現れと考えられる。この際に腹水には特別の病原菌はみられず、我々は腫瘍細胞に対する宿主ラットのアレルギー反応と解釈するものである。

III) 腹腔移植例の末梢血液を調べると大体一週間前後より腫瘍細胞は出現し、末期には殆ど全例において末梢血に腫瘍細胞がみられる。一般に数%に過ぎないが、稍経過の長いものでは脾腫を来し、高度に血行に現れ、白血病様所見を呈するものがある (白血球数 6 万、腫瘍細胞 70%)。一般に初期に血行に現われる腫瘍細胞は大型で、輪郭も種々で、細長形のものもあるが、この様に高度の白血病像を呈したものは、血中の腫瘍細胞は小型で、大きな核小体を有する比較的濃縮型の核の周辺に僅かに好塩基性の原形質を有し、人体淋巴肉腫症の末期に血行に現われる細胞に類似する。核分裂も屢々みられる。この血行出現率及びその程度は吉田肉腫より高度であって、特に累代を 4~5 日の短期間に反覆することに依て高められる。

IV) 腹水移植において穿刺した局所には殆ど毎常腫瘍を形成し、一般に 10 日前後で死亡する当時は豌豆大より小指頭大に達している。経過の長いときはこの腫瘍は更に大きくなり鳩卵大に達するものもある。腹腔には吉田肉腫と同様に大網、脂肪組織にも浸潤するが、一般に淋巴腺を系統的に侵し、腸間膜、後腹膜、胃周辺、縦隔洞、頸部、腋窩の淋巴腺が腫脹し、この

外に脾、肝、肺、心、膵、胃、腸その他の臓器に或は限局性に、或は瀰漫性に腫瘍細胞は浸潤するが、骨髓には殆どみられない。特に経過の長いものでは淋巴腺の腫脹は高度に達して、人体淋巴肉腫症又は細網肉腫症といわれるものに近く、末期に血中に高度の腫瘍細胞を現わして白血病様所見を呈するときは正に人体淋巴肉腫症の末期を思わせる。

V) 以上の所見に依て弘前肉腫は吉田肉腫と同一系統のものと考えられるが、腫瘍形成、血行出現、漿液線維素性腹膜炎の高度に達することに依て稍程度の異なるものである。

我々は人体淋巴腺腫瘍の研究に依て、弘前肉腫は吉田肉腫と共に淋巴肉腫と呼ぶ可きものと考え。 (本研究は文部省科学研究費による)

36. 白鼠の新腹水腫瘍 (武田) の性状と従來の腹水腫瘍

(吉田, MTK 1, 2, 弘前) との関係 武田勝男, 相沢 幹,

今村哲二, 棒 五月, 松本勝男, 兼平信一

On the Nature of a New Ascites Tumor of Rat (Takeda) and Its Relation
to Ascites Sarcoma of Yoshida, MTK 1-2 and Hirosaki Types
KATSUO TAKEDA, MIKI AIZAWA, TETSUJI IMAMURA, SATSUKI
SASAGE, KATSUO MATSUMOTO, SHINICHI KANEHIRA

(Pathological Department, Hokkaido University, Sapporo).

It became very convenient to study the several changes of each cell of tumor, since the discovery of ascites tumor of rat named Yoshida sarcoma. But it was a problem whether the special nature of Yoshida sarcoma indicates a kind of general characteristics of all tumors or not, because there was no other tumor of ascites type in Japan, which can be compared with this tumor. Recently some new ascites tumors of rat were discovered in Makino's Laboratory of Hokkaido University (MTK 1-2) and in Usubuchi's Laboratory of Hirosaki University (Hirosaki type). However, these are the same type as Yoshida sarcoma, except some variation in chromosomes.

Last autumn a new ascites tumor of rat was discovered in our institute, which has different characteristics from those of the Yoshida type.

On the original tumor: This tumor originated in a pure strain of rat (Yamashita strain) (280 g) spontaneously. It was found subcutaneously in chest, and broke out again after excision. 6 months later the tumor came out in abdominal cavity accompanied with ascites tumor. The original subcutaneous tumor was inoculated in animals subcutaneously or intra-abdominally every time when it was excised. However, the transplantation was always negative in other animals. Only in the rat having the original tumor the tumor developed in ascites 2 months after inoculation, and it could be transplanted intra-abdominally to other

animals in form of ascites tumor and continued successively 18 generations up to date. So it is a question whether the ascites tumor originated spontaneously or came out from transplanted subcutaneous tumor.

The rat with original tumor showed at autopsy 2 large solid tumors in abdominal cavity and many small nodules disseminating in abdominal wall, besides free haemorrhagic ascites tumor in a large amount (18 cc). Histologically, large, old solid tumor showed endothelium-like spindle cell, lining up like capillary vessels, surrounded by well developed fibrous and fibroid tissues.

The small fresh solid tumor was a type of spindle cell sarcoma, lining up in a bundle or flowing in whirls, having much lattice fibre without connective tissue stroma, and had a tendency to make vessels or sometimes many hyperemic capillary vessels with small development of capillary endothelium

In some parts of spindle cell sarcoma a large number of free spindle and round cells with many mitosis are falling into necrotic focus in solid tumor. These round cells, growing in abdominal cavity, should have become the ascites tumor of Takeda's type.

Successive transplantation: In Yamashita rats this ascites tumor showed a marked increase intra-abdominally with many mitosis. 7 days after ascites became haemorrhagic and many large solid tumors were formed in abdominal wall, and some free tumor cells agglutinated in a clot form. All the animals died of tumor 15 days after inoculation on an average.

Unclassified hybrid rats (Gifu strain) showed almost the same attitude as Yamashita strain toward tumor transplantation, except some cases of natural healing after a certain development of cells.

When tumor cells were inoculated in rats of Wistar strain all the animal healed spontaneously with vacuolar degeneration of tumor cells and cell reaction within 10 days after a certain growing, just like in the cases of the transplantation of Yoshida sarcoma in the same strain

In general the growth of this tumor is weaker intra-abdominally, stronger in subcutaneum, the cell reaction is stronger, and appearance of cells in blood and metastasis in organs were found less, comparing with those of Yoshida sarcoma.

This tumor (Takeda) has a strict tendency to grow especially in Yamashita strain, while Yoshida sarcoma grows in some strains of rat.

Morphology of ascites tumor: The cell of this new tumor has large round oval or various sized few neutral red granules by supravital staining and no azur granules by Giemsa staining in any stage, which are shown very apparently in Yoshida sarcoma.

Nucleus of this tumor cell has a round or oval form with rich chromatin and DNA. Chromatin shows many irregular granules, lined up in axle type, with almost no apparent nucleolus. In the later stage it become large, irregular in form and sometimes polynuclear.

Mitosis was found in 2%; and in 90-95% of them chromosomes were 75-85 in number which are just double those of Yoshida sarcoma. Normal figure of mitosis came up to 40%, abnormal C type which is specific to this tumor amounted up to 30% and that of degenerative type about 30%.

Tumor cells generally showed fat granules, few carbo-hydrate (with Hotchkiss's method) but without oxidase reaction. It is very apparent that these cells phagocyte India ink and colloid silver in some quantity. Trypan blue, lithium carmine and other vital staining dyes were also positive in light staining. These granules became apparent after post-mortal staining with dahlia.

The morphological changes: of tumor cells during development of tumor are the most interesting attitude of this tumor. As described in original tumor the round cells of tumor change directly to spindle cells making incomplete blood vessels within 10-20 days, and at last to endothelium-like cells surrounded with proliferation of fibrous tissue, during 1-2 months of tumor growth in subcutaneous tissue. These spindle cells could change to round cells reversely by means of mitosis.

In general the proliferating ability is strong in round young cells, weak in spindle cells and no mitosis in old endothelium-like cells, while the necrosis of tumor can be seen only in round cells, and never found in stable spindle cell.

When the subcutaneous tumor within 10 days after transplantation was inoculated in abdominal cavity of other rats (that is round cell tumor), ascites tumor developed apparently in the cavity accompanied with solid tumor in abdominal wall, as in the transplantation of ascites tumor. But when subcutaneous tumor 10-20 day after the transplantation (that is spindle cell tumor) was inoculated intraperitoneally in other rats, there developed only solid tumor in abdominal wall without increase in ascites. Transplanting old solid tumor (fibroendothelioma-like tissue) there occurred no development of tumor even in abdominal wall, just as in the transplantation of solid original tumor.

These facts showed that this tumor has a characteristic to change its form and proliferative potency according to the process and milieu during the growth. But it is a question whether this process is based upon the ability of maturity or differentiation of tumor cell itself or due to only a morphological alteration according to the decrease of proliferative ability, or due to the proliferative cell amount at the time of inoculation (Klein).

Immunological studies: As described before, Yamashita strain and its hybrid died of tumor by transplanting of Takeda sarcoma as well as Yoshida, MTK 1-2, or Hirosaki sarcoma. In Wistar strain, purified in Takeda's institute, not only these ascites tumor healed spontaneously but also Takeda sarcoma 10 days after an increase of cells. It means that these tumors originated from Yamashita strain or its hybrid, and that the species (strain)-specific immunity is common to these tumors. As a matter of fact, the sera of Wistar rat, in which each of these ascites tumors healed agglutinated not only these tumor cells, but also agglutinated

other ascites tumors in the same grade (160-640 X). This means the existence of common antigenicity among these tumors.

On the contrary the sera of Wistar rat, in which Yoshida sarcoma healed showed a high titer in complement fixation test with Yoshida sarcoma and very low with Takeda sarcoma. The sera, healed from Takeda sarcoma, indicated a high titer only with Takeda sarcoma and less with Yoshida sarcoma.

From these facts it can be imagined that there are different antigenicities belonging specifically to each tumor, besides the common strain-specific antigenicity.

The Wistar rats, in which Yoshida sarcoma healed, inhibited its retransplantation during 100 days, while the transplantation of Takeda sarcoma in this animal indicated positive result within 40 days after healing. Reversely Wistar rats, in which Takeda sarcoma healed, inhibited its retransplantation for a long time, while that of Yoshida sarcoma was not so long restrained.

As mentioned before, Wistar rat inhibited the transplantation of Yoshida and Takeda sarcoma during 10-30 days after immunization against normal organs of Yamashita strain, because Wistar rat was immunized against the common antigen between normal tissues of Yamashita strain and sarcoma cell, which originated from Yamashita strain.

Yamashita rats in which Takeda sarcoma healed by therapy, restrained the transplantability of the tumor, but they showed positive transplantability of Yoshida sarcoma even in short interval after healing of the former. Reversely the transplantation of Takeda sarcoma in Yamashita rats was also successful after healing of Yoshida sarcoma, regardless of the negative result of retransplantation of Yoshida sarcoma

As described above, there can be no considerable action of species (strain)-specific immunity between Yamashita rat and Yoshida sarcoma or Takeda sarcoma, therefore the difference of immunity between these two tumors in Yamashita rat should be based upon a different antigenicity specific to each tumor.

If "a" is the common antigenicity to tumor and Yamashita strain, and "y" and "t" are different antigenicities specific to Yoshida sarcoma and Takeda sarcoma, respectively, then:

ay=Yoshida sarcoma, MTK 1-2, Hirosaki sarcoma.

at=Takeda sarcoma.

It is a problem from now on to determine whether these y and t factors belong strictly to the specific antigenicity of each tumor or to the small genetical difference, which can be considerable in the two individual rats of Yamashita strain in which those two types of ascites tumor originated.

(文部省科学研究費による)

37. 吉田肉腫移植による白血病像について (第 III 報)

本城 治, 田頭勇作, 天野重安 (京大病理)

Leukemic Picture Produced by Transplantation of Yoshida Sarcoma.

OSAMU HONJO, YUSAKU TAGASHIRA, SIGEYASU AMONO

吉田肉腫細胞を血行内に移植することにより, 定型的な白血病像を惹起し得ることは既に昨年の本学会席上明らかにした所であるが, このことは吉田肉腫が半球性の腫瘍であるとの我々の見解を更に根拠づけるものである。

その後数次にわたる実験によって, 吉田肉腫血行内移植により生ずる病像が, 凡そ二つの要因, 即ち 1) 被移植動物の免疫性, 2) 移植細胞数の多寡によって左右されることが明らかになった。

被移植動物の先天性免疫度については武田教授は既に腹腔内移植につき報告されているが, 我々は雑系ではあるが埼玉産ラットと岐阜産ラットの血行内移植によって明瞭な差異の生ずることを明らかに認めた。兩種ラット共, 組織像では肝, 脾, 肺, 骨髓, 淋巴腺等において定型的白血病性変化を示すが, 血液像では岐阜産は容易に白血化がみられ常に高度の白血球数と腫瘍細胞%の増加 (3~11 万, 50 %以上) が認められるに反し, 埼玉産においては白血球数は 1~2 万, 腫瘍細胞は 10 %以内であって亜白血性といえる像であり, 且血中腫瘍細胞は変性せるものが多く, 其上生存日数の延長するものがあり, この動物では限局性腫瘍性の増殖を示し, 明らかに免疫性の影響を予想せしめるものがある。

以上の様な先天性免疫度の低いと考えられる岐阜産ラットにあっても, その移植細胞数を少量にすれば移植された腫瘍細胞が除々に増殖する間に獲得性免疫が働き得るのではないかと考え, 岐阜産について移植細胞数を種々変化せしめ移植を行った。骨髓内移植については前学会に報告した如く, 移植細胞数 5,000/1 cmm 0.2 cc 以上の場合には死亡日数は一様に 7~8 日であるが 5,000 以下の場合には移植細胞数の減少に従って生存日数が延長する。血液像では 5,000 以上では著明な白血性を呈するに反し, 5,000 以下では亜白血性である。組織像においても 5,000 以上では著しい白血性浸潤が認められるが, 5,000 以下の場合には肝, 脾における腫瘍集落は概ね著しい増加を示さない。所が肺においては, たとえ極めて少数を移植した場合でも, 肺血管に高度の栓塞並に浸潤が認められる。これは骨髓から動員される腫瘍細胞が肺栓子となってとまり, 其後必ずしも大循環に入り肝, 脾に到達しないためと考えられる。

所が岐阜産ラットに血液内移植を行った場合には, 骨髓内移植と著しい相違が認められた。この場合移植細胞数の減少に伴い生存日数が延長したことは骨髓内移植の時と同様であるが, 血液像においては少数を移植した場合でもすべて白血性となり斃死した。(白血球数 3~9 万, 腫瘍細胞 50 %以上) 且又肝, 脾重量は全例において著明な増加を示し, 組織学的な所見もこ

れに一致して強い白血性変化を示した。殊に肝の静脈洞内の腫瘍細胞は、骨髓内移植と比べ極めて多く肝細胞は高度の圧迫萎縮に陥っている。肺では大量の場合も少量の場合でも腫瘍細胞の栓塞並びに周囲への浸潤は強いが、唯骨髓では骨髓内移植の時の移植されなかった部位の骨髓の増殖よりはるかに軽度であった。

以上の実験により吉田肉腫細胞は骨髓内移植より静脈内移植の方がより容易に白血性を呈せしめ得ることが明らかになった。そしてその血液像の白血性を支配するものは肝、脾の聚落であると言える。これは骨髓と肝、脾の解剖学的構造の相違に一つの理由を見出し得ると思われる。つまり骨髓に少量移植すると、流血中に入る腫瘍細胞は極めて少いが、それらは肺で悉く栓子となって捕捉される。その後骨髓の腫瘍細胞の増殖と共にそれが Herdinfekt と同様の播種源となり、獲得性免疫の影響を受けながら少量づつ血中に入るが、それらは又殆んど肺で捕捉せられる。従って肝、脾の腫瘍細胞の増殖は殆んどなく、肺での浸潤が高度である理由と思われる。そして大量骨髓内移植或は少量でも静脈内移植の時は血行中に流入して肝、脾その他へ到達する腫瘍細胞数は、少量骨髓内移植に比べはるかに大であると考えられ、この事が骨髓内少数細胞移植に相違をもたらす原因であると思われる。

次に吉田肉腫血行内移植の時に血液の白血性を支配するのは如何なる臓器であろうかという問題であるが、骨髓内移植の実験より考え、骨髓はむしろ除外されて肝、脾に主導性がある様に思われる。我々の実験中或る動物群は組織学的にみて失敗したものと思われ除外したものが、この群では5匹中3匹迄心への転移があり腎、肺でも同様結節を作り、脾は相当強く瀰漫性浸潤があるにもかかわらず、肝は無変化であり血液像は重白血性であった。これらは偶々5という少数の浮游細胞が不安定で、注射時に凝集したまま送りこまれ、栓子として心、腎、肺等に結節を作る様になったものであると考えられる。この際脾に瀰漫性に強い浸潤があるに反し肝には全くなく、且血液が重白血性であったことは、脾の転移竈は血液の白血性に大した影響はなく、むしろ肝のそれが大きな役割を演じるものと解せしめるところの事実である。

尙吉田肉腫移植の際末梢血液中の腫瘍細胞の増加と好中球の増加をしらべた所、両者はほぼ相平行し、それ故或程度迄の腫瘍細胞の増加は骨髓に刺戟的に働き得るものと解される。

(文部省科学研究費による)

38. 前癌状態について (特別講演) 久留 勝 (金沢大、医、外科)

On Precancerous Conditions. MASARU KURU

癌に対し100%の治癒を挙げ得る方策のない今日、前癌状態に対する認識の普及は臨床家に課せられた新しい大きな任務であると信ずる。ここに癌研究会附属康楽病院7ヶ年並びに金沢医科大学11ヶ年の経験を基礎として、前癌状態の示す特異性を、病理組織学的並びに臨床的

の両方面より検討した、問題の焦点を最初乳腺、直腸並びに結腸、胃の四臓器に置き、これらの諸臓器において発見せられた初期癌の症例を選び、その癌病竈の周囲に見られた諸変化を、出来るだけ綿密に追求し、之を乳腺における所謂囊腫性乳腺症、直腸並びに結腸におけるポリープ性或は潰瘍性病変、及び胃における胃潰瘍、胃ポリープ症、所謂慢性胃炎、或は異組織迷入例等の標本と比較対照し、前癌性変化の形態学的推移を明らかにしようと試みた。

乳腺の前癌性変化としては、特に臨床的に明瞭な症候を伴う囊腫性乳腺症の持つ位置の重要性を強調する、本疾患は妊娠或は授乳機転に障碍のあった、40乃至50才の既婚婦人に好発し、組織学的には退行性変化の外、化生並びに増殖機転を伴うを以て特徴とし、両側乳房に極めて多彩な彌蔓性の病変を現す事が多い、本症における増殖機転は好んで腫瘍性発育に転じ、その乳房内には多中心性に発生する、諸種の段階の前癌性変化を証明する事が困難でない、一方又初期の乳癌の多くの症例において、上記乳腺症に証明し得たと同じ化生並びに増殖機転を立証し得る事から、本疾患と一群の乳癌との間に存する密接な連関は疑うべくもない、しかし乳癌の中には全然乳腺症的変化を欠除する他の一群が存在する。この群の乳癌は前者と異り多産系の婦人に多く見られ、その平均好発年齢は乳腺症を伴う乳癌よりも稍高い。授乳の反復に伴う乳管の損傷が、病変の母地をなすものでないかと考えられるが、前癌性変化の追求は未だ完全でない。

直腸及び結腸において、粘膜の欠損を前提とせず、単純な増殖から腺腫の段階を経て、癌に変ずるものの存在は、確実である。しかし本邦の直腸癌ではこの種の機転の確実に推定し得られるものは、或る人達の主張する程高率ではなく、潰瘍性病変の先行を前提とする症例が、可成の數に存在するものと推定される。この種潰瘍性の病変としては日本住血吸虫症、結核、赤痢、潰瘍性大腸炎等を重要視すべきものと思う。直腸或は結腸のこの種の潰瘍性病変においては、病竈の中の遺残粘膜或はその辺縁粘膜より起る再生機転が、一方早期よりアナプラジーを獲得して浸潤性発育を開始する場合もあると共に、他方又一旦増殖に転じ、更に腺腫の過程を経て、悪性化する場合もあると考えられる。迷入組織からの発生を確実に推定せしめる腸癌は極めて小数である。

胃潰瘍殊に固有筋層の完全な欠損を伴う様な穿通性胃潰瘍の辺縁粘膜から、胃癌の発生する事は疑なく、多数の胃切除標本からこの種の過程を、可成明確に追跡する事が出来る。この種胃癌は最初より多く浸潤性であり、且浸潤が抵抗の少い瘢痕組織の方向に迅速な点で、その発育形式は極めて特異であり、所謂初期潰瘍癌は勿論、進捗した場合でも、胃潰瘍との因果的関連を、相当の確実さを以て推定し得るものである。胃においてもまた、粘膜の欠損を前提とせぬ癌が確実に存在する。その中の一群における発生機転は、直腸或は結腸においてポリープから発生する癌の場合と酷似して、増殖-腺腫-癌の過程を極めて明瞭に追跡し得るものである、一般にこの種胃癌の場合、病竈に近接する胃粘膜の態度は、潰瘍癌或は後述の胃炎癌の場合の

それと可成顯著な差異を示すものであって、癌化してから二次的に大きな潰瘍を発生した場合でも、或る程度まで両者に対する判別を可能ならしめるものである。粘膜の欠損を前提とせぬ胃癌の第二の群は、一般に慢性胃炎という名称の下に呼ばれる、胃粘膜の彌蔓性退行性変化を母地としたもので、管腔へ向つての増殖性機転が著明でなく、最初より浸潤性傾向が極めて著しい点で、上述のポリープを経由する癌とは著しくその色彩を異にする、この種の胃癌の胃粘膜には広汎な領域に、高度の萎縮と顕著な化生を証明し得る点で、乳腺症から発生した乳癌と、ある種の共通した色彩を指摘出来る。少数ではあるが、この群の胃癌が多中心性に発生している事を、確実に証明し得た例がある。胃においてはこの外、迷入組織（食道粘膜、副睪等）との連関の明らかな癌に、時として遭遇する。

上述の検討によって、少くとも上述の諸臓器においては、その臓器の上皮の限局性損傷を伴う疾患が先行して、欠損上皮の再生機転が異型増殖に転ずる事から、癌機転が開始せられる一群の癌の存在が確実になったが、一方上皮の欠損を前提とする事なく、何等かの原因で起った、単純な増殖が腫瘍性癌に転じ、遂に癌に逆悪化する場合の存在も又明らかとなった、しかも後者には、比較的限局した範囲の、ポリープ型の癌を経て発生する形式のものと、広汎な領域の退行、化生病変を基礎として、早くより浸潤性機転を伴って彌蔓性に発現するものがある事も明らかとなった、両者は癌機転に若干の相似を推定せしむるものであるが、出来た癌の示す症候が、相当に異なるのみならず、治療に関する予後も著しく異なる点で、臨床的には之を区別する立場が妥当である。この外消化器ではなお迷入組織を母地とする癌が、少数ながら確実に存在する事を、立証する事が出来た。

この種の限局性の損傷、増殖、彌蔓性の退行変化、及び異種組織の迷入はいずれの器官にも発生し得る病変であるが、他の臓器に関しても、これら病変との関連を推定せしめる、前癌性変化、或は癌の存在を立証出来る。

上に述べた様な癌の母地としての性質を具備した諸疾患は、むしろ臨床的には知られ過ぎている程知られている疾患であるが、この機会に簡単にその診断と治療と言及する、特に定期的検診によるこれら母地の早期発見、並びに推移の追求の重要性を強調する。

癌の発生に対し、時間の持つ大きな役割を念頭に置く事によって、前癌状態という概念自体の嚴密な定義は、上述の如き癌過程をなす一連の推移に対する認識程重要なものでない事に気付く。迷入組織を母地とする少数の場合を除くと、癌は常に生れたままの組織から一足とびに発生するものでなく、比較的緩徐な一連の過程を経て完成される。特定の母地の上に発生するものであるからである、しかも癌の治療の困難な事を、充分知悉している我々臨床家に課せられた、新しい任務は、ひとえにそれら母地の持つ複雑な性格の適確な認識と、癌の予防という立場に立った、それら疾患の充分な治療という点にかかっている。我々臨床家はこの種一連の推移がその過程で示す諸種の病理組織学的変化に対し充分な認識を持ち、出来る限り個々の

病理学的所見に対応する臨床的症候の闡明に努力せねばならない。そして必要に応じて、病理組織学的検査を臨床的検査の中に織り込みつつ、夫々の場合の示す臨床的症候が、癌の発生の過程において占める位置を明確に判断し、その対策に過誤なきを期せねばならない。かくの如き努力によって我々は、一方危険のない病状に過大な侵襲を強行する過失を少くし得ると共に、他方又大多数の癌が治療に対して示す大きな抵抗を回避して、殆ど危険の伴わぬ小さい侵襲で、大きな癌の手術を遙に凌駕する、適確な効果を確保し得るものである。

附記：講演原稿は日本外科学会雑誌の第 52 回総会号に全文を掲載したので、ここには要旨のみを掲げた。なお組織発生に関する詳細は欧文の原著として、本誌上に改めて発表する。

附 譯

福田 保：前癌状態につき久留教授の多年にわたる研究御報告につき、少しばかり申上げて敬意を表する次第であります。

私に昔コーラル癌の発生状態を多数のマウスを用い検索したことがあり、前癌状態について臨床にも興味をもって来ました。今日の御話のような多年にわたる御経験の材料は持ち合せがありませんが、ここ数年間教室で取扱った切除胃癌につき、現在昭和医大助教授の村上君が、非常なる努力によって胃癌の発生点と思われるものを突きとめた、貴重なる材料を基礎として、さらに乳腺腫瘍につき、村上、金井の両君の検索した所見から、少しばかり考を述べさせていただきます。

胃癌の前癌状態として最も注目されて来たのは胃潰瘍であった。従来その胃癌の中で胃潰瘍から発生した胃癌の百分率にきわめてまちまちである。統計は 0~100 % だとしてある (Konjetzny)。

しかし潰瘍癌を組織学的に診断する立場をとる時には、Hauser の考が基準となろう。すなわち「潰瘍縁の一部が癌化している場合、潰瘍全周に癌が及んでいても、中心に未癌化の肝臓組織が癌性浸潤を蒙っている場合は、潰瘍癌と診断しないという立場」からみると、調査した 336 例の胃癌の中 19 例、6 % が潰瘍癌ということになる。

次に胃癌の中で、潰瘍縁における粘膜筋層の「うつむき」の「まくれ込み」を潰瘍癌の診断の寄りどころとなすという久留教授の立場をとると、336 例中の 126 例 (38 %) が潰瘍癌ということになり、この百分率は久留教授の潰瘍癌百分率 41 % にほぼ近い (昭和 26 年第 10 回癌学会総会)。

しかしこれ等の統計のとり方は何れも進行した胃癌を用いての統計である。真に癌を発生せしむる前癌状態を見出すには、初期の胃癌で前癌状態が未だ癌の進行によって、破壊されていない初期の胃癌から、研究していく必要がある。この意味で直径 2.0 cm あるいは 2.5×1.5 cm 大以内の潰瘍を有し、その周囲に余り浸潤していない小さな癌腫を集めたところ 20 例の胃癌を集め得た。この 20 例中で Hauser の基準による潰瘍癌は 8 例 (40%)、Hauser の基準には当てはまらないが、癌がきわめて初期であること、すなわち癌による破壊が未だ軽度で、その部分にある変化を癌発生以前に潰瘍を経過したといえる症例が他に 5 例 (25%) 見出された。この範囲でみると潰瘍癌の百分率は 40 % から 65 % にもなるので、統計のとりかたで潰瘍癌は非常に多いものとなるわけである。

このようにして潰瘍癌の百分率を求めてみても、胃潰瘍全体からどの位胃癌が出るかということ是不明で、かかる統計はとることが困難でありませう。一方では Konjetzny のいう潰瘍縁に伴い易い胃炎から発生するとすれば問題は別である。つまり Konjetzny は潰瘍縁から離れた部分の糜爛から癌が発生した例を挙げたりして、前癌状態として必要なことは胃炎であって、潰瘍ではないと主張している。しかし氏の胃炎説から考えても、その胃炎は主として atrophische Gastritis 或は atrophisch-hypertrophische Gastritis をさしている。私の経験したコーラル癌の前癌状態にもこのような皮膚の Atrophie, Erosion, Papillom, などが、しばしば見られた。

村上君はこのような前癌状態として、立体的に他と独立した小癌巣を連続切片により追求した結果、貴重なる二個の癌巣を得て、その発生点を見出した。その一つに充実性癌で、Indifferent cell と Foveolar Epithelium と丁度中間の性状を供えた細胞から発生し、塩基性に染る細胞と核中位を示した、仮りに再生上皮と呼ばれるものとの連絡をつきとめている(小竹例)。

他の例は腺癌で潰瘍縁の Foveolar Epithelium から発生しているのが明かになったもので、大さ中心部で 400×500 ミクロン、独立した結節であることを連続切片で確かめている(平沢例)。

なお完全には他と独立している証明は充分ではないが、多数の連続切片により、腺癌で Indifferent cell より出たもの、ポリープで噴門腺の Foveolar Epithelium が長く延びて Indifferent cell と連る癌巣をつきとめた(石川例)。さらに充実性癌で Intestinal glandular epithelium から発生し(小竹例)、潰瘍と関係のない部分で Cuticula, Panet 細胞, Becher 細胞を有し、腸粘膜のある部分と連絡し、銀染色でもその発生点の部分で癌巣との連りが明かにされた。

このような胃上皮の Metaplasie については一昨年太田教授によって1つの体系が与えられている。これ等の証拠をとり上げてみると胃炎から癌が発生するということも、胃炎の結果変化した上皮から癌腫が発生するので、前癌状態とはかかる癌を発生させる能力のある上皮が強度に変化している状態であるともいえる。再生条件の強い所に Metaplasie が起るとすれば、組織学的には胃潰瘍でも、胃炎でも、ポリープからでも癌腫を発生させる能力はあるから、前癌状態といえるが第一義的ではなく、それに附随した幾種かの変化した能力ある上皮があればよいことになる。

乳癌と乳腺症との関係は度々問題とされている。われわれの教室で 1945 年 1 月より 1952 年 3 月までに、乳腺腫瘍として入院手術した例が 160 例あった。これを村上、金井両氏が、組織学的に詳細に検索した。

乳癌例で癌巣の周囲を検査すると、約半数において所謂乳腺症あるいはそれに類する bunt な像が見られた。その中で乳腺症の一部を詳細に調査した。乳腺症と呼ばれるものの中には、種々多様の所見があり、時には単に乳腺症といい切れない癌に近いものもあり、その発生点を追求してみたが癌巣への確実な移行像は見出すことができなかった。連続切片を作り銀染色などでも胃癌の場合のような像は発見し得なかった。

乳 癌	乳 腺 癌	良 性 腫 瘍	そ の 他	計
88	43	18	11	160

また症例中両側乳腺の手術例が 18 例あり、その一方に癌腫のあったもの他側には、すべて乳腺症か良性腫瘍があり、または両者の混在したものもあった。

乳 癌 + 乳腺症あるいは良性腫瘍	8
乳 腺 症 + 乳腺症	6
良性腫瘍 + 良性腫瘍	2
乳 腺 症 + 正常	1
肉 腫 + 肉腫	1
合 計	18 例

しかしここでも良性腫瘍、乳腺症から確実なる癌腫への移行像を見出し得なかったが、乳腺症をその中の bunt な各種の像と共に前癌状態として充分意義あるものと考えているので、今後の努力により確実な所見を得る機会の来らんことを望む次第である。

森 茂樹： 本日の宿題報告者の久留教授は臨床的に、また病理組織学的に、反覆性再生現象、慢性炎症、組織芽生、ポリープの如き良性増殖組織より癌性化の起る過程を追求せられて、立派な業績を発表せられたことに対して敬意を表する。私の発言は診療上の必要性とは離れたことが多いが、現在の、また今後の外科学の研究分野となる可能性があるものと思う。なお腫瘍素因論の課題は最も難解の問題であって、不敏なわたくしの手にも余る問題であるので、この機会に全会員の御教示、御叱正をお願いする。

私は前癌状態を理論的な病理総論的な立場から検討を試みる。腫瘍ないし癌の発生は、正常の体細胞がその性状を変じて発育増殖してとどまるところを知らない癌細胞の性格をえた場合、すなわち突然変異によって癌が成立すると認められる。それゆえ、たとえ一つの細胞であっても、それが真に癌性化しておれば癌の発生が成立したこととなる。ただし臨床的にかかる時期に未だ充分症状を現わさない故、病理学的に癌発生であり、病理学的癌患者であって、それ以後症状を訴えるに至る臨床的癌患者となるまでには時間的の幅がある。すなわち、かかる時期におけるものを前癌状態の範疇に入れて病理学的、ないし臨床医学的研究を行うことが必要である。

なお広義の前癌状態として、腫瘍素因の問題もとり扱うべきである。従って局所素因及び全身素因の問題も前癌状態の重要課題の一部をなす。実験的の癌発生あるいは自然発生癌の場合においても、化学的、物理的、生物学的等のうちで、発癌性刺激となるものが、多くは持続的に、あるいは断続的に組織に作用を及ぼす場合に、当該個体に腫瘍素因があれば癌発生を起し、このさい素因の高低によって、発癌までに要する発癌性刺激の程度に差があり、その際素因がはなはだ高い場合にはほとんど刺激を要せずして発癌する場合も考えられる。

現今の病理学では局所素因を細胞の異常増殖と関係ある形態学的、機能的、物理化学的な正常細胞と客観的に区別しうべき素因としての特長、特殊性を求めることが要求されているが、現在の状態ではなお困難である。しかし腫瘍細胞の特性である組織細胞の解糖率の上昇、蛋白その他細胞成分の異常、ホルモン・酵素等の化学的作用物質の量的・質的・分布的異常について多数の報告があるが、素因としての意義を適確に証明するには至っていない。しかし近年に至って正常細胞の癌性化の過程ないし癌細胞の核蛋白、酵素の特異性の研究に漸次進み素因としての特長が明らかとなる希望はいただける。局所素因を実証する研究は、最近 Heston, Dunn 等の腫瘍の自然発生率の高いA系マウスと、同率の低いL系マウスとよりえた肺組織をAL系交配によってえたF₁の同一個体の両側腋窩下に移植した際、なお両植枝より発生する腫瘍の発生率に甚しい差のあることを示す実験によって、その一部の目的が達せられた。

全身素因の問題についても、個体のアチドージス、アルカロージス、血糖値の高低、その他血清Ca, Mg, 血清蛋白、血清リポイド、ホルモン、酵素、ビタミンの如き化学的作用系統についても、かなりの報告があるが、素因としての特長であると確認されるに至っていない。

またホルモン・ビタミン・酵素の如き化学的作用物質の環境の変化は直ちに前記の物質代謝環境ないしpH等にも影響し、これらは相互関連作用をもっており、全身性腫瘍素因の本態を明らかにすることが極めて困難であるが、その中には確かにある程度の意義をもつものがある。

腫瘍素因の成立に、腫瘍の発生に関する遺伝と環境との両条件によって成立するから、遺伝の問題は重要である。腫瘍の遺伝については Schinz u. Buschke の説がまとめ上げられておるが、優れた研究は、マウス・ラット等の癌発生率の高い系種を資料とするもので、遺伝法則を求めておるが、その結果は動物の種類、腫瘍の性状、発生臓器等によって必ずしも一定しているわけではない。

腫瘍の自然発生率の高いマウスの場合では、その発生率が卵巣ホルモンによって著しく影響されることが明らかになっている。また男性ホルモンや他のホルモンによっても影響される場合がある。例えばC3H系統系マウスでは乳癌の発生率が100%に近い高率のものについてその幼若期に去勢を行うと殆んど腫瘍が発生しなくなるが、それに卵巣ホルモンを投与すると再び発生率が高まる、すなわち、この乳癌の発生は、内因の一要素と考えられている卵巣ホルモン環境によって支配されている。しかしこのホルモンが本系種にては何故乳腺細胞にのみ作用しこれを癌性化するか、またその過程が明らかとなっていないが、前記の局所素因の場合と同様に乳腺細胞には局所素因があり、ホルモンは全身素因の条件と考えられる。ただしその作用機序は同細胞の核物質あるいは、その代謝に関連する酵素系に影響を及ぼすか、または他の二次影響によるか等の問題は明らかでない。

近年癌・肉腫等の悪性細胞のクロモゾーム等形態学的研究が行われ、殊に吉田肉腫細胞はその研究に適している点から、最近牧野氏等のクロモゾームの数やV字型、J字型等の特長ある型についての研究が行われていることは一進歩といわねばならない。吉田肉腫細胞にては正常体細胞のクロモゾームの数及び型において異った点があり、特長あるV型・J型等が認められ、数も一定範囲内にはあるが、各細胞

が一定しているわけではなく、従ってその意義などについては今後の検討を要する。しかし後に述べる癌細胞の化学的性状の研究と共に重要問題とみられている。

化学的研究：核酸と癌細胞化、遺伝子とウイルスと癌細胞化及び酵素環境と癌細胞化について総合的に述べる。近年遺伝子自体の化学的性状が検索せられ、それが特殊な核蛋白とみなされ、またウイルスもこれと共通の性状を示す点から、核酸・ウイルス・遺伝子等の化学的研究が躍動し、更に癌性化の本質の究明に進んでいるので、それらに触れることとする。

ミューテイションの成立は染色体に含まれる遺伝子の変化に基づくこととせられ、近年における核蛋白化学の進歩は遺伝子はデゾキシリボ核酸を主体とすることを明らかにし、またこれとリボ核酸との関係も追求されている。またウイルスは主に核蛋白よりなっているの、ウイルス研究は核物質、ひいては遺伝子や細胞質遺伝子の研究を促進する結果となった。そして遺伝子とウイルスの類似性、すなわち、(1) 大きさが類似していること、(2) 主成分が核蛋白であること、(3) 増殖性があること、(4) 変異が起ること、等も体細胞の変異の研究に資するものと思う。本方面の研究では Avery 等の肺炎双球菌 R の転換因子は化学的にデゾキシリボ核酸に一致し、かつ、ウイルスと遺伝子の性質を兼ね具えているので、体細胞のミューテイションの研究にも関連性をもつ。

また癌細胞化の問題の解決には増殖の基本をなす蛋白合成の本質の検討が重要である。近時異性蛋白質合成を促進する作用があると同時に、またこれを抑制する機能をもつといわれ、無制限に増殖する癌細胞は、異性蛋白質合成に対する抑制機能の欠落の結果と認めんとするものがある。ウイルス感染による伝染性軟症の増殖性細胞を一定波長の紫外線顕微鏡によってその蛋白合成機転を観察し、まず異性蛋白質を起点として、デゾキシリボ核酸の増量が強く起り、核膜の外側にリボ核酸の合成が起り、かくて細胞質の蛋白合成が招来せられて、増殖機転が成立すると認めているが、またウイルス性腫瘍の発生をウイルスの異性蛋白質に及ぼす影響から説明せんとすることも可能である。また腫瘍発生の本体を蛋白の合成、代謝等に関係ある酵素系の障碍と結びつけて考え、実験的成績を追求するものもある。とくに Desoxyribonuclease, Thymonucleopolymelase 等に関するものは少なくない。また核酸代謝障碍による Pyrimidin nucleotide 局所性蓄積と腫瘍発生との関係を論ずるものもあるが、むしろ今後の問題である。

現今の癌研究においては癌細胞化すなわち発癌と、これを抑圧する制癌の問題とは関連をもつ一連の課題とみなすことも出来る。最近ナイトロベンズマスタード及びその誘導体による癌細胞の障害性影響が考究されている。従来X線、ラジウム等の放射性エネルギーによるミューテイションの問題と共にその制癌作用もまた研究されてきた。細胞核に対し特殊作用を示すウレタン、コルヒチン、エチレンメラン等の如き化学物質も同様に考究せられている。従ってこれ等の化学物質によって癌性化の過程を追求すると同時に、これ等による癌細胞の障害作用過程をも前記の化学的検索法によって研究することはその全貌を露呈させる結果となる。

前述の諸項目は理論的な広義の前癌状態の検討の範疇におかすべき問題である。

吉田富三： 前癌状態の研究は、癌研究の最終目標であるといえる。癌研究の究極の目標は発癌の防止にあるからである。

久留教授は患者を対象とする実験家の立場から、この点を最も明確にしている。即ち前癌病変という概念自体よりは、諸臓器における癌の好発母地（前癌状態）の具体的知識とその研究が重要であることを強調している。臨床家が、これによって予防的措置、或は未発の癌に対して行動することが、労少なくして効果の大きな事を指摘している。この立言は臨床家と同様に、研究室における研究家に対して大きな啓示であると考ええる。研究家は、前癌性病変とは何ぞやという概念の問題に拘泥し易くなるが、ここから具体的問題の発展する可能性は少ないであろう。好発母地に関する具体的知識と、その分析的研究とが重要なことは、臨床家の場合以上である。そこには諸々の発癌の要約、即ち研究課題が包蔵されているからである。

癌研究者のうちでも、形態学的研究を主とする者には、前癌状態は常に興味を中心である。日常の作業

においても、これに関する知識は最も強く要求される。久留教授の前後 18 年にわたる外科的材料の集積と、その系統的な組織学的検討とは、この意味において我々に最も貴重な資料である。特にそれが、主として剖検材料と動物材料とによる研究に対して加える批判と貢献とを考える時に、その価値は一段と大きい。

色々の原因による単純性増殖から、腺腫 (Polyp) の状態を経て発癌に到る過程、また単純性増殖のなかに最初から癌の性質をもった増殖部位が見出される場合のあること、さらにこれらの発癌は常に多発的である事等が、外科的材料の系列によって明示された事は特に興味深い。これらは、動物実験による発癌過程の研究が、人体の場合によく適合する事を示している。

然し、私はこの最も有益な人体材料による研究に誘発されて、我々に残されている最もむづかしい基礎的問題を強く意識する。それは、細胞の癌性化の最初の問題である。我々はいま癌の増殖の最も始めの部分の組織標本を沢山みた。その標本のなかの一部を指して「ここに癌が起り始めている」ということは、組織学の経験から、それほど困難なことではない。然しその部分と「癌でない部分」との境界線を明確に示すことは、我々には決してできない。細胞一つずつに即して、これは癌細胞だが、これはそうではない、ということも決してできない。即ち初期の原発癌においては、既に細胞の数にすれば無数というべき数の細胞の集団になっている部分を見て、ここに癌が始まっているというのであるが、その病変の境界線はみえない。病変が小さい、即ち初期であればある程そうである。

組織像の印象では、そこには、中心部において最も強く、周辺に到るに従って漸次に弱くなるところの、種々の段階の「悪性度」の癌細胞が集簇しているかにみえる。もし、事実がこの印象通りであるならば、この部分では、正常の細胞が「漸次に」悪性の方向に向った変化を進めて行って、癌が増大して行くということになるから、癌の附加的成長である。ところが、或る程度以上に大きくなった癌の結節では、周囲との境界線は明確であって、我々は癌の附加的成長という事は強く否定している——否定の根拠は非常に強く実証的である——のだから、ここに大きな撞着を生ずる。

この考察を進めて行くと、初期の癌性化癌の組織学的印象の如何に拘らず、癌性化の最初は 1 個の細胞に帰着する。用心深くいえば、癌性化の最初はただ 1 個の細胞で足りる、ということになる。(この問題については、1951 年日本医学会の総会演説で少しく詳論したから参照して頂ければ幸である。) 即ち前癌状態という病的条件の下にある多数の細胞の中、或る 1 個が癌性化し、その分裂に始まってひとつの癌は成長すると理解する他はない。

この 1 個の細胞における変化は、不連続的にして不可逆的だということも、癌研究の歴史が認める所であるから、ここに細胞の突然変異という言葉は、どうしても避けがなくなる。事実、癌性化の問題は、体細胞の突然変異という言葉で考える以外にはないという点で、誰も異論はないが、生物学一般の性細胞突然変異との関連において実証の問題が残っているというのが現状であろう。私はこの発言に当って、少しく文献によってこの問題を述べたいと考えたが、その時間のなかったことを遺憾に思う。

もしこの観点に立てば、前癌状態は、細胞の突然変異を起すような条件という面から考究されることになる。私はこの観点に多大の興味を持つものである。外科領域では、ドイツの K. H. Bauer は、その人体材料における経験から広汎な突然変異論を展開している。

久留教授が、前癌状態から、臨床の対象となるような癌が完成するまでの時間の長さに注目しているのは、傾聴すべき点の一つである。この時間の問題に関連して、私は 1 個の癌細胞ができてから、組織学的に確認し得るような (所謂最も最初の癌という) 細胞集団になるまでの時間を想像している。この時期には、移植癌の初期の状態から推して、間質の発達もなく、細胞は殆ど自由細胞の状態で集合しているのではない。然らば、例えば化学療法を施す場合に、これは最大の効果の期待される時期である。ききに未発の癌に対する行動といったのに対応させると、これは未見の癌に対する我々の行動で、広義の予防の方法として考えられてよいだろう。さらに、癌の状態からいって、これと近似の状態は、外科手術において肉眼的に癌を完全に剔出した後に求められる。

癌の剔出が、手術の技術面からみてほぼ完全に行われた場合でも、しばしば再発の起る事は日常の経験である。癌治療の実際においては、この再発の防止は、発生の防止と略々同じ重さの意味をもつといえよ

う。この手術直後の状態は、上のように考えれば、細胞の状態においても初発当初と同様の意味にある事に留意して、この時期に化学療法の効果を最大限に発揮する方法を研究することは、興味ある問題と考える。

私は目下手術と化学療法との併用による再発防止の研究について興味をもっているので、この機会に、特に外科学会の会員の前に上述の所見を述べて御批判を仰ぐことを許して頂きたいと思う。

今井 環： 私は過去において前癌状態とか癌の組織発生とかについて研究したことがなく、従ってこれを主題として述べることは不可能である。しかし、癌なくして前癌状態なるものはあり得ないのであって、その意味から、私はここに私どもの今日までの主研究テーマたる既成癌腫の発育状況に関する組織学的分析の成績の一部を整理し、且つこれを基として、前癌状態から真の癌性（浸潤性自家破壊的）発育に転ずる場合の一、二の事情に対し、側面的の推論を試みてみたいと思う。

既成癌腫において、その実質の拡がりの場はいろいろあるが、大別すれば、組織腔型（組織内を拡がる）、管内型（組織内の粗大リンパ管や血管内、或はこれに準ずる内腔を蔓延する）、表在型（粘膜や腺管などの基底膜、或はこれに準ずるものの上を拡がる）とすることができる。このうち、組織内を拡がる型では、更に肥大型（胞巣や腺構の肥大成長を主とする）、延伸型（同じく延伸成長を主とする）、簇出型（低分化的小胞巣ないし個々癌細胞の簇出）の3つが区別され、これは癌塊の全制標本で検した私どもの成績によれば、癌実質の組織内発育の主なる場合を凡そ網羅していると思うのである。

ここで、所謂前癌性変化から真の癌性変化に転ずる場合を推測してみると、一般的にはまず基底膜の上皮細胞がこれを越えて組織内侵入を開始することに端を発しなければならぬ訳であろう。しかし、人癌発生の場合、これが如何なる様相を以て起るか、もしもこれを、既成癌腫の発育状況から間接に推測することが許されるならば、凡そ次の様にいえると思う。即ち、やはり上述した如き、肥大、延伸、簇出の3型式を以て侵入するということである。これは既成癌腫の諸所にしばしば認められる上記表在型拡がりの部から組織内侵入状況の観察に基づく推定であって、該表在型においては、癌性化すること確実なる細胞が一先ず基底膜上に坐する点が、癌細胞誕生時における状況に一脈相通ずるように思うのである。

これら3型のうち、簇出型の侵入においては多くの場合、上皮基底膜を突破する像が異論なく観察されるが、肥大型及び延伸型による組織内侵入においては、その部の間質に渗出性反応が存する例では、癌上皮の基底部に一致して銀繊維が厚く現れることがあって、これは癌の組織学的鑑別診断上、この様な銀繊維の存否を重視せんとする場合、注意を要することであり、該位置にかかる繊維を認めるの故のみを以て侵入癌に非ずとは即断し難い点がある訳である。尚これら3型の別は扁平上皮癌において最も著明であるが、その他の癌型においてもまた原則の点では同様の所見として認められ、必ずしも癌実質の性状のみによって分れるものでないことがわかる。

然らば、癌実質の組織内侵入に際し推定される3型はそれぞれ如何なる意義を有すと見られるか、これを検討するには、まず癌死剖検例と手術剔出例の癌組織像を比較する必要がある。右両例の組織像は従来同視されて来たものであるが、精査すると著明な差異が認められるのである。胃癌を初め、乳癌、子宮癌、直腸癌、喉頭癌などで検すると、剖検例（合併症その他によることなく、癌の拡がり自体が死因となった例）においては、低分化の癌実質の粗大リンパ管内蔓延像が高度であると共に、如上簇出像が著明（両者の一方だけ著明な例もある）なものを常とするに対し、術後長期生存の手術例では、むしろ肥大型、延伸型から成るのを定型とする、という所見が即ちこれである。しかし更に特異なことは、万一手術剔出標本において、この様な簇出或はリンパ管内蔓延の像、特にその後者が著明であれば、術後短期に死の転帰をとり（変性癌細胞充満などの時には例外がある）、手術を契機として却って奔馬性経過をとるなどのことも稀でない。

私は手術例というものは、癌発育のいろいろな時期を表わし、癌死剖検例はその末期を表わすと思うべきではないかと思う。即ち両者の組織像の相違は位相の差を示すと解されるのであって、如何なる組織像の手術例と雖も、これを放置すれば、ひとしく変遷して如上予後不良の手術例の像を経て、剖検例特有の組織像に転ずることは記憶すべきことと思うのである。しかし、この様な所見から推定されることは、

癌腫の発育状況というものが決して終始同一でなく、消長を示すという点であって、上述の簇出像（リンパ管内蔓延像）は癌発育の一つの急進（Schub）を表徴する組織像と解されることである。Pischinger 法によって癌細胞の等電点値を測定すると、かかる部では平均して低値を示し、この解釈を支持するようである。

連続切片の復構法でみると、かかる Schub 性簇出は上述の肥大型或は延伸型胞巣或は腺構の先端のみならず、その根幹部からも側方芽出の形で起り（以上、続発性簇出型）、或は癌発生の当初より原発性に起ったと思われる例（原発性簇出型）もある。また、これら3型は互に移行し、或は混合して現われ得る。ただここで指摘すべきは、手術例における如上 Schub の像が、直ちに以て死の像を意味するのではないことであって、胃癌などでは、たとえ癌実質の Schub 性簇出があっても、その部が悉く結合組織性増殖反応で被包された例では、屢々術後長期生存が可能なのが認められる。この種の結合組織性反応は、個体抵抗力の組織学的表現の一つとも看做し得るものであって、これにより如上癌発育は種々な程度に抑制されることが示唆されるが、かかる部の癌細胞等電点値測定の結果もこの推定を支持している。そこで Schub は無反応性 Schub と反応性 Schub とに分けられるが、剖検例では、その後者と共に前者の像が著明なことが特有であって、胃癌、乳癌において、無反応性 Schub の拡がりの程度を3つに分けて検すると、第3度のものは殆んど剖検例或は術後短期死亡例である。しかし第1度、第2度の手術例の中には、術後長期生存の例もあり、軽度 Schub の場合には、個体の抵抗により反応性 Schub に転じ抑えられ得ることも暗示されている。いずれにしても、この様な所見は、癌腫の発育状況というものが、決して単に癌実質の増殖力だけにより規定されるだけとは限らず、これと個体側における条件との相関々係によって動搖し得るということをよく推定せしめるようである。

以上、既成癌腫における所見から、癌発生時の事情を推測するのは、多少の無理を伴うおそれなしとしないが、全く不可能とは思われず、それによれば、癌性化した細胞の組織内侵入増殖は、必ずしも潰瘍形成その他の損傷を機縁とする必要なくとも起り得るのではないかということが推定可能のように思われ、また最初の組織内侵入状況というものが、単に癌性化した細胞の性状ばかりでなく、これと個体側における諸種条件との相対関係に影響されるべきことも簡単に否定されぬようである。しかしこれは最初に述べた如く側面的推定に過ぎず、その断言は発癌現場の精密なる観察にまつべきことは勿論である。

39. 吉田肉腫における大網の変化について（第二報）

安田龍夫、貴島秀彦（大阪大学第二病理学教室）

Changes of Omentum in Yoshida Sarcoma (II Report)

TATSUO YASUDA, HIDEHIKO KIJIMA

さきに我々は、背部皮下に腫瘍を作った動物の8日目以降の大網には、例外なく特異な大型細胞が出現しており、斯る時期の大網を移植すると定型的な吉田肉腫の発生することを報告したのである。今回は7日目以前の大網を日を追って移植すると同時に、遠心上澄液を背部皮下に注入し、同様に日を追ってその動物の大網を移植したのである。我々の所見を要約すると、7日目以前の大網は初期にさかのぼるに従って、その変化は正常の大網と区別が困難となるが、上澄の背部皮下注入後3日目の大網移植例及び腹水の背部皮下注入後2日目の大網移植により、夫々陽性例を得ている。他方別報の如く背部皮下の腫瘍を3日目、4日目、5日目に切除し、その動物を生存せしめつつ大網の変化を観察すると、いずれも腫瘍を生ぜずして、健康な状態

を維持してゆくのである。従って初期に（3日，5日目）背部皮下腫瘍を切除すると，その動物においては，大網は腫瘍化しないのであるが，斯る初期大網を他の動物に移植すると腫瘍陽性例を得るのである。更に初期に背部腫瘍を切除した動物の腹腔に腹水を注入した場合の成績をも加えて一括報告したい。（幻燈版により成績表を図示せり。）

実験方法及び条件 第一報参照。

所見 イ）腹水を背部皮下に注入した場合，9日目の皮下腫瘍ラットの大量移植実験においては5例中4例陽性であった。7日目の大量移植においては4例中2例陽性であった。5日目の大量移植においては5例中3例陽性であって，2例の陰性は妊娠動物であった。3日目の大量移植においては，9例中2例陽性，7例陰性，その中一例は妊娠ラットであった。2日目の大量移植においては10例中2例陽性8例陰性であり，その中一例は妊娠ラットであった。一日目の大量移植においては5例中陽性例はない。

ロ）上澄を皮下に注入した場合，上澄を背皮下に注入後12日目の大量移植実験において，背部に上澄を注入した5例のラット中4例が腫瘍を作って来たが，注入後12日目の大網を夫夫他のラットに移植すると5例共陽性であった。上澄を同様に注入後9日目の大量移植実験において，背部に上澄を注入した5例中4例が陽性であり，注入後9日目の大網を移植すると，5例中4例陽性であった。

同様に上澄を背皮下に注入後7日目の大網を移植する実験においては，背部の腫瘍の陽性は5例中2例であり，注入後7日目の大網の移植においては5例中2例陽性であった。同様注入後5日目の大量移植の実験においては背部の腫瘍の陽性は5例中3例であり，大網の移植においては5例中1例陽性であった。3日目においては，背部腫瘍は5例中2例陽性で大網の移植では5例中2例陽性であった。2日目の実験においては，背部に上澄を注入した5例のラット中3例陽性であったが，注入後2日目の大網を移植すると5例共陰性であった。

ハ）背部皮下腫瘍の切除実験 前述の如く背部皮下に腹水又は上澄を注入後2日目又は3日目の大網を移植すると腫瘍の形成を見るのであるから，我々は背皮下に腹水を注入し3日目，4日目，5日目，7日目，9日目，17日目，20日目に背部の腫瘍を切除して，経過を観察したのであるが，3日目，4日目，5日目の背部腫瘍の切除ラット例各一例においては5ヶ月間健在であり，腹腔内殊に大網には何等異常を認めないのである。他の例は早期に死亡するため長期の観察は行えなかった。更に背部皮下腫瘍を早期に切除して，その動物に腹水を腹腔内に注入すると，2例の中一例は全く健在で生存している。他の一例は早期に死亡したが腹腔内には異常を認めなかった。

考案 以上の諸成績及び別報背部腫瘍の切除実験を通じて，我々は，背部に腫瘍を作り，大網上に腫瘍細胞が現われる状態にラットをもっていっても，その個体においては，大網上の腫瘍細胞を中心として腹腔内に定型的吉田肉腫の像は現われない。しかしこの様な大網を他のラ

ッテに移植すると、陽性例を得るのである。更に大網上に腫瘍細胞の現われる時期に背部腫瘍を切除すると、そのラッテは健在である。従って背部の腫瘍を可及的おそく切除して、動物の生存を計りつつ、腹腔内に腹水を注入するならば、その個体には何等かの抵抗が現われるであろうとの示唆を受けるのであるが、少数例の実験において斯る事実が認められるのでこの問題を更に追求したい。(文部省科学研究費による)

40. 可移植性腫瘍に対するマウスの感受性(素質)に関する研究

後藤寿作 (愛知県衛生研究所)

Studies on Susceptibility (Diatheses) of Mice to Transplantable Tumor.

JUSAKU GOTO

吾々は昭和4年以来本問題を追究し部分的に報告してきたが最近吉田肉腫についてこれに関連する報告もあるのでその後の結果をまとめて報告する。

本実験に使用したマウスは予て吾々がⅠ及びⅡの可移植性腫瘍を移植しては100%陽性他は0%を示す2群(前者A, 後者Bと仮称)の白毛台湾産南京鼠にて形態的に両者の区別困難, 使用腫瘍株はバツシオード癌を除き全部研究中両群中に発生又生成した8種である(後述), 腫瘍移植は毎回AB両群マウスを夫々の対照とし滅菌蒸溜水又は生理的食塩水にて剤乳とし接種移植された。

実験成績: a) AB両群マウスは何れの腫瘍に対しても同様の被移植態度を現わすや, この事実を検するために吾々が研究中偶発又は生成した腫瘍及びバツシオード癌の8種を夫々A, B, 両群マウスへ移植実験された結果A群マウスに原発した腫瘍はA群マウスのみB群マウスに偶発又生成した腫瘍はB群マウスにのみ陽性にてバツシオード癌は両群とも陰性であった。従って吾々は「可移植性腫瘍感受性(移植性)を有するマウス群は当該腫瘍の原発したマウス群に限る」と考えている。

b) 感受性(素質)は逆伝するや。この事実を確かめるためにⅠ腫瘍を以てF5代までⅡ腫瘍を以てF代まで前者使用スマウA群 557 匹, B群 638 匹, 後者A群 157 匹, B群 210 匹につき夫々移植実験がなされた結果極めて僅少な例外(0.7%以下)を除きA群は殆ど100%陽性, B群は0%に近い成績を得た。即ち「感受性(素質)はその子孫に確実に逆伝されることを知った」。

c) A, B, 両群交雑スマウへ移植の場合。Ⅰ腫瘍を以てF3代まで使用スマウ 455 匹に及んだが平均 63.29%の移植陽性であったしかし同様に。陽性・陰性の組合せでも又この反対の場合も必ずしも同一成績ではなく或組は100%に近く他の組は0%に近くその差の著しく顕著な場合がある。従ってこの事は免疫又治療実験においてかかる交雑群マウスが如何に不適

当であるかを証するものである。又かかるマウスは比較的容易に何れか（陽性、陰性）に純化することが出来る。

c) 自然治癒。腫瘍の自然治癒は従来とも論議されて来たが吉田肉腫についてもこの問題が論議されている。そこでこれについて吾々の経験を述べる。

先にⅠ及Ⅱ腫瘍移植に際しB群マウスは凡て陰性を示すことを述べたがこの大部分のものは全然発育しないのではなく初め1週間位は殆どA群と同様の発育するにも拘わらず以後漸次縮小して2〜3週前後で吸収され治癒する。この経過をマウスの生後日数（21日〜240日迄）別に移植実験の結果幼弱例程発育よく従って吸収治癒日数も延長され特に1ヶ月以内の例では稀れに9〜10週に及ぶものがあり反対に90日以上例では5週に及ぶものすら稀である。併し全492例中2〜3週の間に吸収されたのが90%ある。又これら自然治癒例につき2〜5回の再移植成績はⅠ腫瘍延753回、Ⅱ腫瘍327回、何れも2〜3回頃まで自然治癒を示した例もあったが陽性例は全然ない。即ち自然治癒は感受性マウス群には発現しない。従って異種移植の場合におけるそれと同意に解釈される。

d) A, B, 両群マウスは果して異種動物と見做されるか 吾々はこれについて3つの実験的事実を述べる事が出来る。

その一、先述の如き自然治癒動物に特発腫瘍の発生することは古く欧米学者に依て報告された。吾々はⅠ腫瘍4回移植陰性B群マウスに最後移植61日目に移植部位と異った腋窩部に腺癌の発生した1例とⅡ腫瘍3回移植、最後移植後16日目に腹腔内腫瘍発生の計2例を経験した。特に後者はⅠⅡ腫瘍と反対にB群マウスにのみ100%移植陽性であった。

その二、Ⅱ腫瘍2回移植陰性マウス及び無処置マウス各3例（何れもB群）にコールタール癌の生成を企図し期間3ヶ月塗布日数62〜64日塗布中止後腫瘍移植例は48〜75日目無処置例は119〜124日全例に癌の生成をみ之等の或ものは肺、淋巴腺に転移あり移植も可能であった。

その三、C項2〜5回両移植自然治癒マウス群の生存したものにつきB群マウス発生したⅢⅣの腫瘍が移植され又この逆の場合も実験されたが凡て100%移植陽性であった。

結論 1) 或腫瘍に対し感受性を有する被移植マウス（完全陽性）は当該腫瘍の原発したマウスの家系に限る。2) この感受性（素質）はその子孫に完全に遺伝される。3) 自然治癒は当該腫瘍に対し純粋なる感受性マウス群中には殆ど発現しないで素質を異にした他群マウス中に発現する故異種移植の場合におけるそれと同意に解される。4) 自然治癒は偶発腫瘍の発生、或は人工癌の生成又自家系統に原発した可移植性腫瘍の移植成立を毫も妨げない。

附 議

小坂順造： A群、B群は如何にして造りましたか。

後藤壽作： Ⅰ、Ⅱ、腫瘍を移植することによって台湾産白毛マウスを100%陽性群と100%陰性群に分けたがこれは吾々が教室で自ら繁殖せしめ分離することが出来た。即ち子供を得てから移植を行った。

佐藤 博： 1. A群, B群を交配させた雑種動物には経過異常で腫瘍死するものが多いと思われるが如何ですか。

2. このマウス種の平均寿命はどの位ですか。

後藤壽作： I及II腫瘍の普通の移植態度は大体2週乃至3週の間に腫瘍死する、併し雑種群への移植の場合は異常に長期に亘るものがある。

吾々の陽性とは腫瘍移植即ち発育死であり陰性とは全然発育しないものに勿論自然治癒例をも含んでいる。

41. 肉腫発生に関する異種移植の影響 滝沢延次郎, 伊藤弘完,

植草富次郎, 島田 隆 (千葉大学医学部病理学教室)

Influence of the Heterotransplantation on the Production of Sarcoma.

NOBUJIRO TAKIZAWA, HIROMITSU ITO, TOMIJIRO UEKUSA,
TAKASHI SHIMADA

腫瘍を同一個体に繰り返し移植すると一定期間は移植腫瘍の増殖が抑制される即ち抵抗性を得ることについては多くの報告がある。一昨年の本会においても教室の篠崎は二十日鼠に発生した果糖肉腫を白鼠に異種移植すると第1回はよく増殖するが第2回目の移植では第1回目との間隔が2週乃至2ヶ月位の間は移植肉腫組織の増殖が抑制され、その間隔が3ヶ月以上経過すると又移植可能になることを報告した且その際の周囲組織の反応もその間隔が2週乃至2ヶ月の間は極めて強く、移植肉腫組織の変性、壊死がつよい。

演者等はいかかる発育阻止作用が移植腫瘍でなく腫瘍の発生即ち原発腫瘍に如何に影響するかを検討するために次の実験を行った。

実験方法： 白鼠20匹の対照群と20匹の実験群に分け、対照群では西山氏の方法に従い20%葡萄糖液0.6ccを右側背部の皮下組織に連日注射を行い、実験群には二十日鼠果糖肉腫を約2週間の間隔で左側背部に皮下移植を繰り返し行い、同時にそれと反対側の右側背部に25%葡萄糖液0.6ccの皮下注射を連日行つて両群における肉腫形成の差違を比較した。

実験結果： 実験群では20匹中17匹には第1回異種移植で陽性の結果を得たが他の3匹では移植腫瘍は超米粒大に達するのみでそれ以上発育しなかった。約2週間後に行つた第2回目の肉腫異種移植では全例に腫瘍の発育をみなかった。以後実験終了迄の間に15乃至44回の異種移植を実験群の各白鼠に行つたが肉腫組織の発生は全然みられず、但し実験群の1匹(V.2)に14回目の移植後に移植部位に接して小豆大の腫瘍を生じこれが漸次腹側に広がつて超拇指頭大のものが1個発生した。しかしこの腫瘍は一種の肉芽腫でこれを二十日鼠に返還移植を行つたが陰性であつた。結局2週間位の間隔で異種移植を行うと移植腫瘍の発育は完全に阻止されておることになる。

次に葡萄糖液注射部位の所見は皮下組織に線維細胞の増殖と膠原線維の増殖が起りその結果

滲透性の肥厚があり、一部のものでは線維芽細胞の増殖により結節状の線維腫性肥厚を示すものがあり、他の例では線維性変痕性に硝子化する像が見られ葡萄糖液と言う同一の外因に対して個体の反応の差により腫瘍性増殖から変痕性線維性肥厚に至る色々の段階の変化を示している。しかるにかかる所見は対照群の例においても同様に認められて両者の間には異種移植の有無によると思われる差違を形態学的に見出し難かった、但し脾臓における骨髓性細胞増殖は異種移植を繰り返した実験群の方に著明であった。

次に肉腫の発生については実験群では実験日数 306 日（異種移植回数 15 回）と 560 日（異種移植回数 34 回）の 2 例において肉腫の発生をみた即ち 10% である。この肉腫結節は 20-30 日後には雞卵大となった、そこでこれを他の白鼠に移植すると何れも雞卵大となり、殊に 306 日で発生した肉腫は累代移植により現在 13 代に達しております。これ等の肉腫は組織学的には主として紡錘形の線維形成性の細胞からなり、一部には多形性細胞が混じている。

更に対照群においては実験日数 662 日と 748 日に肉腫として増殖し、大さは超雞卵大に達した。これを二十日鼠、白鼠に移植したが何れも陰性であった、又組織学的には線維肉腫であった。即ち対照群でも 10% に肉腫を発生した。

以上の所見から濃厚葡萄糖液の連続注射による肉腫の発生は対照群とこれに二十日鼠果糖肉腫の異種移植を合併した実験群との間に著しい差違はなく返って実験群の方が実験日数が少くて肉腫が発生しており、その可移植性も実験群の方のものに明瞭であって、これに反して実験群においては二十日鼠果糖肉腫の移植増殖が第 2 回以後完全に阻止されておることとは全く対照的の所見である。

即ち肉腫組織の頻回異種移植によって惹起した移植腫瘍に対する発育阻止作用は腫瘍発生の状態にない個体における腫瘍の発育は阻止するが葡萄糖注射による肉腫発生状態にある個体の原発腫瘍の発生並びにその発育に対してはこの阻止作用は有効でないことを示唆している。

（文部省科学研究費による）

42. 悪性腫瘍移植に対する化学物質の影響について（第一報）

滝沢延次郎，太田光金，植草富次郎（千葉大学医学部病理学教室）

Influence of Chemical Substances on the Transplantation of the

Malignant Tumor (Report I) NOBUJIRO TAKIZAWA,

MITSUKANE OTA, TOMIJIRO UEKUSA

1941 年に R. Kuhn は水溶性の Tetrazolium 塩が水素をとって還元されると紅色の脂溶性の Formazane にかかわることにより Tetrazolium 塩は還元示指薬として用い得ることを提唱した、又 1948 年に Siegert はこの性質を利用して二十日鼠の腹水癌に作用させて癌細胞

の還元部位を示し得ることを報告し、同年 Straus はこれを人体腫瘍に応用し、又 Meyer Arendt はこれによって腫瘍細胞を証明し得ると主張してゐる、又 1949 年に Hölscher は Glucose 等により酸素供給を充分にするとこの Tetrazolium 塩によって腫瘍細胞中の Dehydrodrase の証明が可能であると提唱してゐる。

演者等は千葉大学医学部医化学教室の赤松教授より分与された Triphenyl tetrazolium chlorid, 及び Hydroxytriphenyl-tetrazolium chlorid を二十日鼠ヒノン癌の腹腔内移植例においてその腹腔内に移植前、移植直後、癌性腹水発生後とに分けて注射し、腹腔内の腫瘍組織に対する影響を検査した。

使用法は Triphenyl tetrazolium chlorid は 0.5 g を 50 cc の生理的食塩水と Puffer として KH_2PO_4 5 cc, Na_2HPO_4 45 cc を加えたもの即ち pH を補正した 0.5% 液を更に 10 倍に稀釈し 0.05% の溶液としその 0.1 cc 宛を腹腔内に注入した。(毎日乃至 2 日置きに) 又 Hydroxy-triphenyl-tetrazolium chlorid は同様に pH を補正した 0.1% 液を更に 20 倍に稀釈し 0.005% 溶液を 0.2 cc 宛毎日又は隔日に腹腔内に注射した。

実験結果はヒノン癌の腹腔移植後に癌性腹水が現われてから注射を開始したものは Trimethyl tetrazolium chlorid 例では 3 群あり実験例数 25 匹、対照 12 匹であるが腹水の程度及び腫瘍の出現については著しい差はみられないがその内 2 例において生命の延長がみられ、普通は 12 乃至 14 日位で死亡すべきものが 40 乃至 50 日生存した、この例における腹腔内腫瘍組織は対照に比して核の濃縮像が著しくその腫瘍の発育が遅延した像を示してゐる。次に Hydroxytrimethyltetrazolium の場合は 4 回行い実験例数 25 匹対照 12 匹であるが、これも腫瘍の発生、腹水の程度等には大差なく、僅かに 1-2 日の生命の延長の傾向をみたのみであった。

次にヒノン癌移植と同時に Hydroxyl-trimethyl-tetrazolium chlorid 注射の例は実験例数 6 匹、対照数 2 匹であるが癌性腹水出現の時期が 2 乃至 4 日延長し又癌性腹水をみないものが 6 匹中 2 匹あり(対照では全部腹水陽性)、殊にその中の 1 匹では腹腔中に腫瘍形成をみないで生存するものがみられた。

次にヒノン癌移植前に予め注射を行ったものでは Trimethyl-tetrazolium chlorid では移植前 6 回注射せるもの 7 匹と対照 6 匹では実験群において腹水の発生は 7 匹中 2 匹(対照では 6 匹中 3 匹)で稍々少く、腫瘍の形成は両者に区別はないが生存日数は実験群において 2 日以上延長し(実験の都合で途中で解剖したものも実験群の方が多い)てゐる。又 Hydroxy-trimethyl-tetrazolium chlorid では実験群 29 匹対照群 25 匹でヒノン癌移植前の注射回数は 2-13 回であるが注射回数が 11, 13 回の場合は実験群が体力消耗のため対照群との間に差違がみられないが 10 回以下の場合には癌性腹水の出現は一般に著しく減少し、腫瘍形成も概して少くなり、生存日数の著しく延長せるもの 100 日に達するもの例又腫瘍の形成の認められないもの例が生じ、ヒノン癌腹腔内移植に対し抑制的に作用することが考えられる。

次に腫瘍組織の組織学的変化については Trimethyl-tetrazolium chlorid 注射例では腹腔内に浮遊せる癌細胞は一般に核濃縮に傾き、原形質の塩基性が減少し、且原形質中の Pyronin 陽性顆粒が減少し、腹腔壁の腫瘍結節においても核の変性萎縮、原形質内の空胞形成、Pyronin 陽性顆粒の減少がみられる。

又 Hydroxytrimethyltetrazolium chlorid 注射例においては腹腔内に浮遊する癌細胞の変性更に強く、核の高度の変性萎縮、原形質の塩基性の減退の外に著明な境界鋭利な空胞形成が原形質内に現われ、殊に核の周囲に集る傾向があり Hydroxytrimethyl tetrazolium chlorid により Reductionsort における化学的变化を示す所見と考えられる像がみられる。又 Pyronin 陽性の顆粒も極めて少く、殊に核の周囲に著明な消失が認められておることもこれと関係ある所見と考えられる。又腹壁の腫瘍結節においても癌細胞の腫脹、核の変性萎縮、核周囲の著明な空胞形成、Pyronin 顆粒の減少がみられる。

以上の所見からみると未だ実験例数が少いがヒノソド癌の腹腔内移植の如く直接に腫瘍細胞に作用せしめ得る場合には上述の如き腫瘍細胞内の Dehydrase に作用する物質により所謂 Reductionsort に変化を起さしめその結果、腫瘍細胞の増殖能力の消耗を惹起させる可能性があり、化学療法に応用し得る根拠を得たと考えます。 (文部省科学研究費による)

43. 悪性腫瘍の異種動物前房内移植について

田村 潤 (名古屋大学医学部病理学教室)

On the Heterologous Transplantation of Malignant Tumors into the Anterior Chamber. ZYUN TAMURA

悪性腫瘍の異種移植において、眼球前房を用うる方法は、古くより試みられたが、特に Greene は 1941 年以来、人体悪性腫瘍を家兎及び海狸の前房に移植することに成功し、これにより、その腫瘍の悪性度の判定が可能なることを強調し、この方法が試験切除片の顕微鏡的検査に勝るものと称している。しかるに一方 Towbin, Morris 等, Lushbaugh 等も、この方法を各種の人体及び動物悪性腫瘍に応用し、その移植成績の極めて不定なる事をみ、この診断的価値に疑問を抱いている。

我々は数種の人体悪性腫瘍及び動物腫瘍においてこれを試み次の結果を得た。

方法 家兎或は海狸を用い、眼科手術々式に従い、厳密な消毒の後、角膜辺縁部に角膜刀にて切開を加え、これより径 1-2 mm の腫瘍片を挿入、角膜面を軽く擦過して、これを前房の反対側に移動させた。以後これを観察し、適当な時期に眼球剔出を行い、組織学的検索を施した。

材料 人体の手術にて得た胃癌、乳癌、直腸癌 剖検より得た緑色腫、及び家鶏肉腫、滝沢

肉腫を用い、24 例に施行した、材料採取より移植完了迄の時間は、20 分～時間である。

肉眼的観察 1 例において、材料不潔のため、全眼球炎を生じた(滝沢肉腫)。3 例は、それぞれ、8 日目(緑色腫)、10 日目(家鶏肉腫)、35 日目(乳癌)に完全に吸収消失した。剔出検索したのは、3 日目(3 例)、4 日目(4 例)、5 日目(2 例)、10 日目(6 例)、41 日目(2 例)、42 日目(2 例)、90 日目(1 例)である。腫瘍片挿入後、前房内の潤濁及び軽度の眼球突出が生ずるが、3～7 日で大体消失する。前房蓄膿をみたものはない。90 日観察例(乳癌→兎)では最初腫瘍片の周囲がやや不鮮明に膨化したか、4 日目には多少縮少、鮮明となり、以後余りその大きさの変化はなく、30 日頃より虹彩の腫瘍片附著部に白線が生じ、70 日頃には同部虹彩の肥厚が生じ、腫瘍片は白色となったが 急激な縮小はみられなかった。この例では腫瘍片周囲には、終始著明な血管新生はみられなかった、しかるに、吸収消失した 3 例は、吸収の数日より 10 数日前より、結膜充血をともなって角膜辺縁部より腫瘍片に向けて血管新生があり、腫瘍片はその周辺より次第に淡褐色半透明となり、急激に縮小消失した、全例において、腫瘍片の肉眼的増大を認めなかった。

組織学的所見、3 日目のもので既に強い変性に陥り、腫瘍細胞の原組織構造は殆ど不明となり、細胞の配列は乱れている、特にその中央部では間質細胞と共に多くのものは核崩壊、核濃縮となる。周辺では、これに接した虹彩よりわずかの線維母細胞が出るが腫瘍片内には侵入していない、時に前房に偽好酸球をみるが、腫瘍片に接して特に多いことはない。5～10 日では、この線維母細胞は益々増加し内部に侵入すると共に、周辺部に、淋巴球、偽好酸球の浸潤が著明となり、原腫瘍の構造は全く不明となる。40 日以上のは、既に萎縮化し、周縁部にわずかに線維母細胞、円形細胞がみられるに過ぎない。

以上の如く、我々の例では腫瘍の増殖を確認した例は皆無であり、早期に腫瘍細胞は変性壊死に陥ったと考えられる。Greene は前房が腫瘍発育の好適な場であると考え、これが診断に有効であると述べているが、Towbin, Morris 等、Lushbaugh 等はその成績の低率なことより否定的であり、我々の例に徴しても、この方法の腫瘍の臨床診断上の意義は甚だ少といわねばならない。屢々移植不成功の原因と考えられる感染による炎症の發現に関しても、我々の例では、極めて厳密な無菌的操作の下に施行せられ、明らかに移植片その物が当初より強い感染を有していた 1 例に全眼球炎を生じたのみで、他の例では、肉眼的、組織学的共に強い炎症像をみない。従って、移植不成功の原因として、感染のみをとり上げる事は出来ず、これ以外に何等かの要因の伏在が、想像せられる。しかしながら、低率ではあるが明らかに増殖を営むことのあるという事実、並びに、我々の観察における如く、腫瘍片が壊死に陥らぬ間は宿主よりの諸細胞の侵入がみられず、又、局所への新生血管侵入のない場合には、その吸収経過が甚だ緩慢であることよりみれば、適当な条件下においては、前房は、腫瘍発育に有利な点のあることも考えられ、これ等条件の確定が重要と思われる。(文部省科学研究費による)

附 議

武田勝男：動物の前眼房移植は結局異種移植であるがその成否は直接の条件と異種組織に対する個体の免疫の発生が関係する、前眼房移植がときに成功するのはこの部の免疫発現が他組織に比べてきわめて低いからであろう。

今井 環：私どもは癌の組織像は時期により変っていくことがあると考えている。グリーンの書いたものなど読んでみると、始めはつかなくても、後につくようになることがあるというようなことが出ている。私はかねがね、このようなことが鼠上原腫瘍の組織像の変遷と関係あるのではないかと、ひそかに考え、ちょっと前眼房内異種移植実験を始めかかったが失敗した。それで、移植の結果と原腫瘍の組織像との間に何等か関係を御覧になっておられるかということをお訊ね致したいのだが。

田村 潤：現在の所、腫瘍組織像との関係に対する決定的な所見を見ていない。

44. 人体表皮癌の体外培養 藤浪得二, 森脇三郎, 橋本 基 (京大皮膚科)

On Cultivation of Human Skin Cancer in Vitro. TOKUJI FUJINAMI, SABURO MORIWAKI, HAJIME HASHIMOTO

人体癌腫の体外培養は困難であるために Carrel a. Barrow を初めとして Maccarruni, 成田の報告以来極く少数に止り、人癌の培養は至難とされていた、周知の如く癌細胞は健康表皮とは異り遙かに旺盛な増殖力を有し、転移を営み自己に固有ならざる組織中においてすら發育しうる能力を有している。故に細胞の多い実質性の悪性度の強い転移し易い癌組織は正常の表皮細胞よりむしろ容易にカレル嚢中に發育するのでないかとの想像の下にかような条件を具えた最初の一例として 41 才男子の左頬部に生じた発症以来 3 月を経た棘細胞癌の体外培養を行った所予想に近い成績を得た、次で第二例として 59 才男子の陰莖癌、及び 8 才女の色素性乾皮症から癌になった眼瞼部の腫瘍の体外培養に成功した、併し乍ら継代培養には未だ成功していない、培養方法無菌的に処置した腫瘍を 1mm² の細片に切り、これをカレル嚢底に用意した支柱に置き培養液を嚢中に注ぎ、ゴム栓をなし 37°C 孵卵器に放置する。支柱及び培養液は ① 支柱：雞ヘパリン血漿 1 (以下ヘ血漿) + 人間ヘ血漿、1；培養液：3 倍タイロード液稀釈雞胎血清液 1 (以下稀胎液) + 人間ヘ血漿 1 ② 支柱：雞ヘ血漿 1 + 人間ヘ血漿 1；培養液：稀胎液 ③ 支柱：人間ヘ血漿、培養液：稀胎液 ④ 支柱：人間ヘ血漿、培養液：3 倍タイロード稀釈人間血漿 ⑤ 支柱：雞ヘ血漿、培養液：3 倍タイロード稀釈雞ヘ血漿 ⑥ 支柱：雞ヘ血漿、培養液：稀胎液、以上の中 ③ 及び ⑤ を除く外は培養陽性であった、特に ⑥ の如く全く異種蛋白の培地で發育がみられたが 7 日目から増殖し初めたことから必ずしも培養に適したものと断言しえない、我々が最もよいと思われるものは ① 及び ② である、良き増殖を示すものでは約 48 時間乃至 72 時間後から發育し初める、その發育の型式としては癌、肉腫を問わず体外培養にみられる特徴的なものである所の母組織片の周囲を遊走した円形細胞が囲む型のものでこれは ① において観察された、第二の型としては母組織片の断端から棍棒状、指

状、又は膜状に多数の癌細胞よりなる突起が相並び相重なって出現し初め、浮遊細胞は極く少数に止る、この所見は健康なる表皮細胞培養には稀なことで、發育の中心点が各所に存することを指示するものと思われる。カレル罐中の觀察のため細胞内の微細構造は強拡大では窺うことは不可能であるが、棍棒状、膜状の新生細胞の相互は厚形質、核共に大小不揃いで、核も円形橢円形等に又核小体も1~2個あり、且細胞間橋により相互に連絡している。又核分裂を生きた姿で追求することは至難であるが、数個の有糸分裂と思われるものを認めた。各培養は2週間に亘り觀察されたが細胞原形質は初期の間は比較的透明であるが後期になると色素顆粒とは異なる微細な顆粒を含む様になり、一般に褐灰色を呈する。次で癌細胞の悪性度の強いものはその運動も活潑であろうとの想像の下に3日2時間間隔でカレル罐中で癌細胞の運動を追求し写真に収めた。即ち2個の遊離せる細胞が初め相重る如く見えるが遂に両原形質が融合せるが核のみが依然2個で突然再び細胞は分離し、各又独立の1個の細胞となるもの。母組織に近接せる1個の遊離せる細胞の円形を呈せるものが核原形質共長く延び、両者ともしくびれを生じ遂に2個となり、互に連絡したまま母組織片に近づきこれに附着するもの。遊離細胞が紡錘形にのび母組織に附着して核分裂をなし後1個が遊離して円形細胞となるもの。最先端の細胞が割れ目を生じ、縦の方向に深くなり分裂し、一方がずれて一直線に並ぶ。そして尖端の細胞が分離し円形の遊離細胞となるもの。又多核の巨大細胞は分裂こそ示さなかったがアメーバ様の突起をだして運動し又新生細胞群の母組織も静止してはおらず絶えず少しづつ変形している。

以上我々は人体表皮癌を人血漿及び異種動物血漿並びに雞胎圧搾液をカレル罐中で培養し生のままで癌細胞の動きを検鏡した。更にその増殖を吉田肉腫、人肉腫の培養と比較して供覧し、今迄考えられていた程困難でないことを確め得た。 (文部省科学研究費による)

45. アゾ色素による実験的肝癌形成過程における細胞学的研究

田中達也 (北大動物)

Cytological Study of the Azo Dye Hepatoma of Rat Through the Course of Its Development. TATSUYA TANAKA

腫瘍細胞における核学的変化、及びその行動に関する研究は癌の起原に対し極めて重要な意義を有するものである。最近牧野(1951, 1952)は吉田肉腫の細胞学的研究を行い、腫瘍の増殖の主体をなすものは、40内外の染色体を有し、特有な核型(22~24個の棒状染色体と16~18個のVならびにJ型染色体)を有する一群の種族細胞(Strain Cells)であることを明らかにした。腫瘍細胞におけるかくの如き核型の変化は、如何なる時期に如何なる理由に基いて生ずるかは癌發生機構解明の上に最も重要な問題である。この問題の解決は当然発癌過程における染色体の変化の階段的追求に俟たねばならない。著者は牧野教授指導のもとにシロネズミ

(*Rattus norvegicus*) にアゾ色素を投与し、発癌に到る各期の細胞学的調査を行い興味ある結果を得たので、ここにその結果を報告する。

1) 正常シロネズミの体細胞染色体数： 先ずこの研究の前提として、シロネズミ胎児の体細胞染色体数や分裂時における染色体の行動を各種の器官において調査した。その結果大部分の細胞(約 80%) はシロネズミの正常基本数を有し、残余の細胞は 36~49, 79~84 の 2 群に亘る染色体数の変異のあることを明らかにした(田中 1951)。しかしながら発癌現象はかかる胎児の発育過程とは異なるもので、年齢、慢性傷害及びその修復過程と密接に関係を有するものと考えられるので、分裂促進判載に対する成熟動物の体細胞の行動、染色体数を調査することが必要となった。この目的のために肝臓の部分的切除を行い、その再生過程における肝細胞の染色体数を調べた結果、観察細胞総数 1165 個に対し正常基本数を有するものが 327 個であり、染色体数の変異は 36~46, 59~64, 78~89 の 3 群に区別される。そして再生過程において最も高い出現頻度を示す群は、基本数 42 を前後する 1 群であり、その他の群は再生の初期から中期にかけて分裂し、末期には殆ど観察されない。従って肝臓再生に直接的に参加するのは、基本数 42 を中心とした 1 群の細胞であることを明らかにした(田中 1952)。又シロネズミの染色体は生殖細胞ならびに体細胞いずれもすべて棒状染色体であり、V 型あるいは J 型染色体は全然ふくまれない(牧野 1942, 1943, 田中 1951)。

2) 肝癌形成過程における染色体数の変異： 動物は当教室で長年に亘り同系繁殖している Wistar 系シロネズミを用いた。動物に対する発癌剤 o-Aminoazotoluene (O. A. T.) の投与法は佐々木及び吉田(1935)の原法に従った。O. A. T 投与後 15 日毎に動物を殺して肝臓を取り、主として押しつぶし法(田中 1951)によって標本を作り観察した。尚これと平行してパラフィン標本を作り比較検討した。固定液は小室液ならびに Navashin 液を用い、Mayer ヘマトキシリン及び Heidenhain 鉄ヘマトキシリンで染色観察した。

O. A. T 投与後最初に分裂像を観察することが出来たのは 15 日目である。その分裂像は正常シロネズミの体細胞分裂と何等異なる所はない。観察された細胞 31 個について染色体数を測定すると 22 個は正常基本数 42 を有し、残余の 9 個は 39~49 の変異を示した。このような基本数を中心とした肝細胞の分裂頻度は、O. A. T 投与日数の経過と共に次第に増加し、約 100 日まで同一の傾向を以て進行する。一方 heteroploid, semitetraploid の細胞も次第に増加する。即ち 100 日前後までは分裂の主体をなす細胞は、基本数 42 の染色体構成を有する細胞であり、それを中心とした 38~49 の 1 群の細胞が最も高い頻度を示す。このような染色体数の変異は、正常シロネズミの肝細胞においても観察されるものである故、この時期までの肝臓における変化は本質的に正常肝細胞と異なる所がないといえよう。

120 日~165 日前後になると、肝細胞の分裂は更に盛になり、それと同時に細胞の肥大が顕著になる。このような状態にある細胞は好塩基性の原形質と核質に富んだ顕著な核を有している。

一方巨大核、異形核の出現も次第に増加を示し全般的に細胞の大小不同が顕著である。この時期の染色体数を測定すると、基本数を有する細胞は依然分裂の主体をなしているが、それと同時に 40~46 に亘る染色体数を有する細胞、特に hyperdiploid (43~46) の染色体数を有する細胞の出現が極めて顕著であることが明かとなった。この時期において最も興味のある事実は、O. A. T. 処理後 120~135 日に屢々正常体細胞染色体構成とは異った細胞が出現することである。これらの細胞はいずれも 43~45 の染色体数を持ち、独特の染色体構成を有し、いずれも顕著な V 型染色体を 2~3 個もっている。再々重要な事は小型好塩基性細胞が集団をなして多数分裂をしている事である。この種細胞の染色体数の測定は正確を期し難いが何れも 40~46 の染色体数を有する事は注目すべき事実である。以上の観察結果に基づいて、120~165 日の肝細胞における核学的変化は肝癌発生において極めて重要な意義をもつものと考えられる。

一方腫瘍細胞に普遍的な染色体の粘着性、遅滞、多極分裂、多核分裂、染色体橋ならびに復帰核の形成は 150~165 日から特に顕著に出現する。180 日~200 日たつと、肝細胞の分裂は再々旺盛になる。詳細に時期の分裂像を観察すると染色体数変異、ならびに分裂様式において著しく変化していることが明らかとなる。即ち正常基本数 42 を有する細胞の出現頻度は急激に低下し、これに反し 42~46 の染色体数を示す細胞の出現が増加の傾向を示し、この中でも $2n=43$ を有する細胞が最も多い。又この時期には正常体細胞と異った特異的核型を有する細胞の出現は益々著しくなる。異常核分裂は極度に増加し、又巨大核の多核分裂、分裂中期における染色体の崩壊など癌細胞に普通にみられる形態的異常が多数観察される。かくの如き肝細胞の変化、ならびに急激な hyperdiploid 細胞の増加は、注目すべき現象であり前癌期より癌期への移行を支持するものと考えられる。

200~280 日後の肝細胞の分裂は数的には増加の傾向を示すが、本質的には前時期と何等異なる所はない。ただ異常核分裂の出現頻はこの時期において最高に達する。しかしこの場合においても観察の場所において変化があり、肝癌の周辺部においては diploid, hyperdiploid の細胞が多く出現するのに対し、その中心部では polyploid の細胞及び異常核分裂の出現頻度が高い。この事実から肝癌の分裂の主体をなすものは、正常基本数に極めて近い染色体構成を有する細胞であることが明らかである。

以上の観察結果に基づいて、O. A. T. 投与後約 100 日までに分裂増殖の主体となるものは正常基本数 42 を有する細胞であるが、120 日~165 日になると hyperdiploid の細胞分裂が盛になり、その後はこれら細胞の分裂が急速に増加することが明かとなった。そして 120 日~135 日に正常シロネズミの核型とは異った特異な染色体構成を有する細胞が出現することが認められた。即ち肝癌細胞は特有な染色体構成を有するものと考えられるのである。

3) 腹水肝癌の形成： 上述の如く肝癌には吉田肉腫、MTK 肉腫に見る如く特有な染色体構成があることが明かとなったが、これを更に詳細に追求するためには 1 系統の肝癌につ

て、連続的調査をする必要がある。この目的のために、もし肝癌を腹水系に置換することが出来れば、移植操作、ならびに肝癌の染色体構成調査の上に極めて有利な点があるため、肝癌エムルヂオンを腹腔内に連続注射して腹水系への置換実験を行った結果、遂に1系統の腹水肝癌系の確立を見た、この細胞の染色体数を調べてみると、その大部分は43~46の染色体を有し、大型V染色体3~4個を含む特異な染色体構成を有することが明かとなった。尚、腹水肝癌の詳細なる染色体構成に関する調査は目下続行中であり、後日その詳細を報告する。

(文部省科学研究費による)

附 議

吉田富三： 発癌に到るまでの間の染色体の研究は癌の研究に大きな貢献であろうと考え、これには動物学の方の専門的な人の仕事が必要なので田中君の研究に期待していました。立派な報告をきいて悦ばしく思います。これで問題の決定というわけには行かない。今後の研究の進展を祈ります。癌の研究は多方面にわたっているので、夫々の専門の人が、夫々の固有の立場から貢献する事が最も大きい意味をもつと思います。

46. 吉田肉腫腹腔内移植による腫瘍像の循環に関する 細胞学的研究(腫瘍細胞の形の動きとその意味づけ)

廣 野 巖 (名古屋大学医学部病理学教室)

Cytological Study on the Cycle of the Morphological Changes of Yoshida Sarcoma Cells in Intraperitoneal Transplantation.

IWAO HIRONO

腹腔内に移植した吉田肉腫細胞が宿主一世代の間に規則正しく一定の形の推移をとり、次の新しい体内に入れれば又何時でもこの系列の最初に戻るという事は既に認められているがこの形の動き及びそれを規定する条件を検討し、又その形の動きの意味づけについて実験的観察を行ってみた、本実験には岐阜系雑種ラットを用い、移植量は通常0.03~0.05 cc 用いた。

[I] 第I期型細胞を中心に、移植後各期腫瘍腹水を正常なラット腹腔内に移植せば移植後約2時間にして腫瘍細胞は核細胞質共に好塩基性強くなり、核は緊満し4時間目頃より塗抹ギムザ染色標本で細胞質に無数の小空胞が出現し8~16時間目頃には細胞質周辺部に非常に大きな空胞がレース状或いは不正島嶼状に、静止細胞或いは分裂細胞をとわず、又細胞の大小、核の形の如何にかかわらず、殆んど全腫瘍細胞に現れてくる。この空胞の実体は糖原であり、ペストカーミン染色法、過沃度酸シッフ染色法等により強陽性に染り、唾液前処置により消失する。即ち移植直後より糖原染色を施行してみるに移植後2時間目頃より微細顆粒状に出現し、漸次増加し糖原量増加と共に固定によって人工的に細胞周辺部に相融合し込在してレース状を呈するに到る。16時間目頃より漸次糖原減少し、移植後時間目には未だ殆んど全腫瘍細胞に

微細顆粒状にみられるが、レース状の状態は比較的少い。更に移植後 48 時間目に到れば約半数の細胞に糖原がみられる程度となり、移植第 4 日目には時々糖原含有細胞がみられ以後第Ⅱ期、第Ⅲ期共に糖原は非常に稀に少数の細胞にのみみられる。毎回移植時にみられる糖原の著明な出現の後糖原減少と共に比較的小型の第Ⅰ期型細胞となるのであって、殆んど全腫瘍細胞に著明に糖原の認められる腫瘍腹水を新たに新ラッテに移植しても常に移植陽性で移植後の経過も生存期間も通常と変わらないのであって、勿論多量の糖原の出現をもって直ちに細胞が破壊するものとは考えられない。移植後 3~4 日目にみられる第Ⅰ期型細胞は核は緊満し、円形~楕円形でやや辺在し、細胞質は核に比し比較的少なく、核細胞質共に好塩基性が非常に強い。第Ⅰ期の吉田肉腫細胞の大半はこの種の細胞であり、分葉状の吉田肉腫細胞は少数に過ぎず、又第Ⅰ期にみられる細胞は前述の典型的第Ⅰ期型細胞は勿論、少数に混在する分葉状核の吉田肉腫細胞も分裂直後核再建期型と称すべきものではない。何故ならば、分裂像は一般に第Ⅰ期の終りから増加し、Ⅱ期に最高値を示すのであり、又移植直後より 48 時間の腫瘍腹水について分裂の生態観察を行うに分裂未遂乃至異常分裂が多く、又正常腹水の一滴と吉田肉腫腫瘍腹水一滴を加えて分裂の生態観察を行うに、正常腹水は分裂に対して阻止的に働くをみる。更に又核再建期において染色体構造の未だ認められる中はとも角完全に静止核に到達せるものでは分葉状ではない。一方、移植後各期腹腔内に N. M. Tris. 0.005 mg 或いはルゴール氏液 0.2~0.3 cc 注入し腫瘍細胞をして不利なる環境下にさらせば通常の移植直後と同様に糖原出現しその消失後第Ⅰ期型細胞となるがその中に分葉状の核を有する吉田肉腫細胞も可成り出現する事からして分裂に関係なく抵抗型乃至は適応型というべき第Ⅰ期型細胞の変形と見做すべきであろう。又第Ⅰ期型細胞を抵抗型乃至適応型と意味づけたのは、移植後糖原の殆んどみられない第Ⅱ期或いは第Ⅲ期にルゴール氏液或いは N. M. を腹腔内に注射せば新ラッテ移植時と全く同様の経過で糖原出現しその消失と共に第Ⅰ期型細胞となる事、又移植初期には腫瘍細胞に対する反応性の炎症がみられ、分裂異常が多い事等からして、正常ラッテ腹水中に腫瘍細胞に対し、防禦的に働く要因があり第Ⅰ期型細胞は、かかる不利な環境下における細胞のとり適応型と称すべきものであろう。第Ⅱ期或いは第Ⅲ期の腫瘍腹水を、腹腔内移植後 2 日目から 12 日目に到る各期ラッテ及び N. M. N-oxide による治癒ラッテ等に移植してみるに腹腔内移植後日目迄は正常ラッテと同様に糖原出現の経過をとるも移植後 4 日目のものでは腫瘍細胞の増殖が弱いものでは陽性であり、増殖の強いものでは糖原の出現増加はみられない。更に移植 5 日以後のものでは糖原の出現増加はみられなかった。N. M. N-oxide 治癒ラッテでは正常ラッテと同様であった。この事からして移植 3 日目まで吉田肉腫に対するラッテの抵抗性があり、以後腫瘍細胞の増殖によって消失するものといえる。

【Ⅱ】 第Ⅱ期型細胞及び第Ⅲ期型細胞を中心に、第Ⅰ期型細胞は続いて細胞質やや増大し、分裂像も増加しアズール顆粒出現する。前述の意味づけからして第Ⅰ期から第Ⅱ期への過程は

細胞個体についていえば成長或いは成熟というよりはむしろ復帰或いは恢復というべきであろう。更に末期に到れば細胞の大小不同著明となり核は円形乃至楕円形で大型の淡明な核小体をも有しアズール顆粒も散乱した状態となる。又分葉状の種々の不正核の出現が著明となり、腫瘍細胞の変性乃至壊死も多数にみられる。即ち細胞の物質代謝産物、崩壊産物蓄積による腹水の異常条件によって腫瘍細胞の形態或いは機能の上に異常が現れたものであろう。第Ⅲ期には異常分裂も多い。

この様に吉田肉腫腹腔内移植後一世代の間に第Ⅰ期、第Ⅱ期、第Ⅲ期へと一つの規則性をもって腫瘍細胞の形が推移する事は形態学的には毎回移植後空胞即ち糖原を出現せしめる正常ラット腹水に端を発しこれによって一律に第Ⅰ期型細胞となり、続いて恢復増殖によって第Ⅱ期型細胞へと進行し更に変性退行過程として第Ⅲ期型の様相を呈するに到る。吉田肉腫が液状腫瘍であるためにメデュームである腹水と個々の腫瘍細胞とは直接同じ様に接し、メデュームの性状が変れば個々腫瘍細胞も大体一樣にその条件下におかれる事になり、そのためにこの様な時期的に表現される一つの群をなしての推移のしかたを示すものであり、又糖原に關しても結節性の悪性腫瘍にみられる空間的分布を時間的出現に置換えた表現型をとったものであるといえると思う。又第Ⅰ期の間に移植を繰返せば永く第Ⅰ期の状態にとどまり放置せば第Ⅱ期、第Ⅲ期へと進み、更に又Ⅱ期迄の状態で移植を繰返せばやはり第Ⅲ期変性期をみず、又前述の如くルゴール氏液或いは N. M. 等を投与せば常に糖原出現の過程を経て第Ⅰ期型細胞となるのであるが恢復と共に漸次第Ⅱ期第Ⅲ期へと進んでゆく。所詮この形の動きを規定するものは腹水であり、腫瘍細胞であり、腹水は細胞の形態を規定し細胞は腹水の性状を規定するといえるのであって悪性腫瘍組織の多形性の問題と関連して興味ある現象と考える。

(文部省科学研究費による)

附 議

武田勝男： Hotchikiss 法による糖質は吉田肉腫にかなり著明だが MTK, 弘前肉腫に少く、新腹水腫瘍(武田)により少い傾向がある。腹水腫瘍の系統によっても糖質の含量に差があると思われる。

47. 弘前系腹水肉腫の染色体 加納恭子, 牧野佐二郎

A Preliminary Study on the Chromosomes of the Hirosaki Sarcoma

KYOKO KANO, SAJIRO MAKINO

(Zoological Institute, Hokkaido University)

Some observations were made on the chromosomes of the tumor cells in the Hirosaki sarcoma which is a strain of transplantable ascites-tumors occurring in white rats; it was established by Dr. Usubuchi of the Hirosaki College (1951).

Karyological studies of the Yoshida sarcoma made by Makino (1951, 1952) led to

the conclusion that there is present a strain of tumor cells which contribute primarily to the growth of the tumor, and further that these cells possess a peculiar chromosome constitution, not only in the chromosome number but also in the morphological character of the complement. In the Hirosaki sarcoma here concerned, it was found that there occur several types of strain tumor cells which are characterized by certain numbers of rod-, V- and J-shaped chromosomes of varying sizes. These strain cells invariably contain the prominent V-shaped chromosomes of large size which vary in number from two to five by the cell. Based on the numbers of large V-chromosomes, the strain cells were classified into the following four types; "2V-type", "3V-type", "4V-type" and "5V-type". Though the number of chromosomes approximates 40 in every cell type, the strain cells possess their own characteristic constitution of chromosomes which is clearly distinguishable from one another. The chromosome constitutions of these four cell types are represented by the following formula:—

Cell type	Chromosome formula
2V-type	(23—26) R + (14—17) V & J
3V-type	(20—24) R + (16—19) V & J
4V-type	(19—22) R + (17—20) V & J
5V-type	(18—21) R + (17—19) V & J

Evidence was presented that the total number of chromosomes tends to decrease with the increase of the number of the large V-shaped chromosomes; for instance the number of chromosomes was 39—41 in the 2V-type cell, 38—41 in the 3V-type cell, 37—41 in the 4V-type cell and 36—39 in the 5V-type cell, respectively. From this fact it may be deduced that the mutational change of chromosomes has occurred independently at least in four cells.

The frequency of the metaphase figures of the tumor cells was observed in four cell types, based on the daily observations throughout the duration ranging from the 2nd day to the 8th day after transplantation in the material from two tumor rats. The results indicated that tumor cells of the 4V-type showed the highest frequency in occurrence and those of the 3V-type ranked second, being followed by those of the 2V-type and the 5V-type. This fact suggests that there is difference in activity among the strain cells of four types. (文部省科学研究費による)

附 議

吉田富三： 1粒の細胞から繁殖させた多数の細胞について核型の差を十分に検討するまでは、V型染色体の数を以て一つの固定した核型ときめてかかる事は危険だと思います。即ち 2V型、3V型等の細胞の系統をきめてかかるの危険だと思います。

佐藤春郎： 1個の吉田肉腫細胞を移植して、これから増殖した子孫の細胞について観察した結果、やはり染色体構成に変動のあることをみた。悪性腫瘍の染色体構成には、かなりの巾を有った変動が許されるのではないかと思う。

白淵 勇： 弘前系腹水肉腫が吉田肉腫に非常に類似し、同一系統のものと考えられるのでありますが、解剖学的には稍経過の長いものに漿液線維索性腹膜炎が屢々みられること、転移腫瘍形成及び血行出現の

強いことが程度的の差違としてみられました。細胞学的には発見当初に稍々異っていると思われた点も異代移植中に次第に失われて吉田肉腫と区別することは困難とっていました。只今の染色体像のお話しは大変興味深く拝聴しましたが、この所見は異代移植中に他の諸特徴と異って変化しないものでしょうか。又は分裂の非常に強いときと弱いときとで差違がみられないものでしょうか。

加納恭子：吉田教授に対し：2V型から5V型までに属する細胞がすべて種族細胞の中の系統を構成するものであるかどうかは更に細胞1ヶ移植実験により確かめてみたいと考えております。

佐藤氏に対し：種族細胞がある巾をもつことに對して、これが単なる variation であるものか、又は数系統を含む形のものであるかに断言出来ないが、弘前系肉腫における細胞型の存在は、少くとも可視的に区別しうる系統をその中に一つは含むことを意味すると思う。1ヶ細胞移植の場合には特に最も初期に出現する分裂像の染色体の調査が必要であると考えられます。

白淵教授に対し：異代移植による変化がみられたのは現在のところでは、各細胞型の出現頻度に関してのみであります。

48. 膠狀放射性物質による悪性腫瘍の実験的研究

山下久雄, 鈴木 勝, 藤田順一, 木下文男 (癌研究所, 国立東京第二病院)

Experimental Studies on the Treatment of Malignant Tumors with Colloidal Radioactive Substances HISAO YAMASHITA,

MASARU SUZUKI, JUNICHI FUJITA,

FUMIO KINOSHITA

放射性物質特に人工放射性アイソトープによる悪性腫瘍療法の新しい一分野はその膠狀物質を組織内に直接注入する方法である。この際、そのものが生体に無毒であって、放射能の寿命が短いことが望ましい。この意味で、目下の処 An^{193} が最も理想的の様に考えられているが、その半減期が余り短か過ぎるので、我が国では未だ使用不能である。そこで、 $CrP^{32}O_4$, $Zn^{65}O$, $I^{131}Ag$ 等の懸濁液を以って実験した。腫瘍としては二十日鼠の滝沢糖肉腫、ヒノソ痛、癌 Ehrlich 等を用い、皮下移植せるこれ等腫瘍の内部及びその周辺部に放射性膠狀液を大約 30 $\mu c/cc$ の強さとせるものを 0.1~0.3 cc 宛、適當の間隔で注射した、場合によっては一定の期間を置いて反復注射し、腫瘍の著しい縮少を認め、都合のよい時はその消失を見た。

放射性物質注射後、種々の期間で動物を屠殺し、病理組織学的に観察した結果を要約すると、第1~3 表の如くである。

第1表 $CrP^{32}O_4$ による滝沢糖肉腫の組織学的変化

注射後期間		1 週	2 週	3~4 週	2 月	3 月以上
組織学的 変 化	例数	9	18	13	7	3
	核 濃 縮	+	+	±	—	—
	核 破 壊 産 物	±	+	—	—	—
	空 胞 変 性	—	+	+	+	—
	壊 死	—	+	+	卅	+
	線維性細胞増殖	—	—	+	+	卅

第2表 $\text{CrP}^{32}\text{O}_4$ によるヒノン癌の組織学的変化

注射後期間	1 週	2 週	3~4 週	2 月	3 月以上
組織学的 変 化 例数	4	10	7	4	2
核 濃 縮	+	+	±	—	—
核 破 壊 産 物	±	+	—	—	—
空 胞 変 性	—	+	+	±	—
壊 死	—	—	+	+	+
線維性細胞増殖	—	—	—	+	+

第3表 Zn^{65}O による滝沢糖肉腫の組織学的変化

注射後期間	1 週	2 週	3~4 週	2 月	3 月以上
組織学的 変 化 例数	6	11	8	5	2
核 濃 縮	+	+	+	—	—
核 破 壊 産 物	—	+	+	—	—
空 胞 変 性	—	+	+	±	+
壊 死	±	+	+	+	+
線維性細胞増殖	—	—	—	+	+

$\text{CrP}^{32}\text{O}_4$ による糖肉腫とヒノン癌とに及ぼす作用を比較すると、糖肉腫の方が著しい変化を受けている。Ehrlich 癌はその中間に位する。放射能の強さが同じであるから、これは放射線感受性の相異のためであって、放射線感受性に応じて投与量を加減しなければならない。

$\text{CrP}^{32}\text{O}_4$ と Zn^{65}O との作用を比較すると、 Zn^{65}O の方が作用が強く、しかもその作用範囲が広く、作用期間が長い。これは Zn^{65}O の半減期の長いことと、 γ 線を放射するためであると考えられる。 γ 線を利用することは有利であるが、半減期の長いことは治療上面白くない。何うしても P^{32} , I^{131} 等半減期の短いもので、臨床的效果がもっと得られるように実験を進めらるべきものと考えている。

(文部省科学研究費による)

49. ラッテ腹水肉腫の制癌実験におけるポドフィリンの効果

牧野佐二郎, 田中達也

Preliminary Experiments of Growth Inhibition by Podophylin in the Ascites-Tumor of Rats SAJIRO MAKINO, TATSUYA TANAKA

(Zoological Institute, Hokkaido University)

In the former studies by Makino (1951, 1952) it was found that in both the

Yoshida sarcoma and MTK-sarcomas there is present a definite strain of tumor cells which have their own characteristic chromosome constitutions and multiply with regular mitotic behavior. For instance the strain cells of the Yoshida sarcoma contain ± 40 chromosomes which consist of 16 to 18 V- and J-shaped elements and 22 to 24 rod-shaped ones: on account of this peculiarity they are markedly differentiated from those of the host for which 42 rod-shaped chromosomes are typical. The growth of the tumor is primarily caused by the proliferation of these strain cells. In the course of multiplication a part of the proliferating cells undergo aberrant mitotic processes.

Podophyllin has been known to act as a poison damaging the cells especially at metaphase. By the application of this drug, cell division is generally arrested at metaphase and the chromosomes swell and fuse into irregular masses, leading to death of the cells. In our experiment 0.1, 0.05 and 0.01% solutions of podophyllin were used; for preparation 0.1, 0.05 and 0.01g of podophyllin were dissolved in isotonic glucose solution consisting of 6.73 g glucose and 100 cc of dist. water. About 1 cc of the podophyllin solution was injected into the peritoneal cavities of tumor rats, about 100 g in body weight, on the 6th day after transplantation when the proliferation of tumor cells is most active. The following descriptions may be made concerning the results of a 0.1% podophyllin experiments only. Within 15 to 30 minutes after injection, disturbed mitotic figures were observable in tumor cells. The number of disintegrating cells increases with the advance of time. The majority of disintegrating cells are of large size. At about 1.5 hours after treatment, a major part of tumor cells was destroyed. At 10 to 12 hours after injection there are present in the tumor ascites a large number of degenerating cells, and together with them a certain number of tumor cells at the resting stage which are characterized by a small amount of cytoplasm and single, well-defined compact nucleus. At about 24 hours after injection, most of the degenerating cells become invisible in the ascites; probably they are absorbed by certain phagocytes. But there are in the ascites at this stage the tumor cells of small size which have remained unaffected or free from the action of the drug. Then these small tumor cells begin to divide by normal mitosis, and become active in division about three days after injection. At that time the great majority of the dividing cells was found to belong to the strain cells with approximately 40 chromosomes showing the characteristic constitution (Table 1). At about five days after podophyllin-treatment, the ascites tumor showed its characteristic development. At this stage the podophyllin injection was made again. The disintegration of tumor cells occurred in a similar way to the former case, and after about five days the tumor became developed again into its characteristic feature. Thus the podophyllin injection was made successively three times in the same tumor rats. The experiments resulted in a considerable prolongation of the life span in tumor rats, each living for 41, 42, 47, 49, 51 and 56 days. The evidence presented is very striking when we refer to the fact that nontreated control tumor rats died in 9 to 12

days after the transplantation of the tumor.

Finally, it may be said that a part of the strain cells remain unaffected or free from the action of podophyllin. These strain cells are able to resist unfavourable conditions of the surrounding medium. Probably they have acquired in their surfaces protective properties. In other words, the surface of these cells may be provided with a structure not permeable to noxious substances of the medium. Thus protected, the strain cells can remain alive in the presence of unfavourable conditions by transforming themselves into the small-sized resistant form. The regeneration of the tumor is made through multiplication of the resistant strain cells.

The authors are greatly indebted to Dr. I. Cornman of the George Washington University Cancer Clinic for supplying podophyllin with helpful advice.

Table 1. Results of observations on dividing cells in the tumor ascites, on the 4th day after injection of 0.1% podophyllin solution.

% of strain cells with 40 chroms.	% of abnormal cells
95.41 %	4.6 %

(文部省科学研究費による)

50. 各種薬物の吉田肉腫に対する増殖阻止作用 (第4報) 特に鉄化合物の吉田肉腫に対する作用について

六城雅彥 (東京大学医学部柿沼内科)

Screening Test of the Chemical Compounds which Inhibit Yoshida Sarcoma (IV) With Special Reference to the Action of the Iron Compounds Against Yoshida Sarcoma. TSUNESHIGE ROKUJO

鉄は生体内において各種の重要な生理作用を有するのであるが、鉄化合物と吉田肉腫の増殖に関し興味ある知見を得た。

体重 80~130 gm の白鼠を使用し、鉄化合物は 10 mg を 0.5 cc の割合に蒸留水に溶解し、腹腔内注射を行った。効果判定は腹水塗抹標本、剖検所見及び生存期間を対照と比較した。

塩化第一鉄及び塩化第二鉄 10 mg を移植3日目より連日投与すると、腹水中の腫瘍細胞は著しく減少し、腹腔内の腫瘍浸潤は肉眼的に殆んど認められないが、生存期間は延長しない、阻止作用は塩化第二鉄が稍強い。

塩化第二鉄 10 mg を1回腹腔内注射し、その後2~5日に移植すると腫瘍の増殖は著しく

阻止され、腹水中の腫瘍細胞は少く、腹腔内腫瘍浸潤も少いが、生存期間の延長はみられない。

この作用は塩化第一鉄では稍弱く、くえん酸鉄、くえん酸鉄安門、蓚酸鉄安門及び蓚鉄加里では著しく弱い。

クロロフォルム又は四塩化炭素 (0.1 cc 又は 0.2 cc, 1~2 回皮下注射) で肝傷害を起し、同時に又は数日後に塩化第二鉄で前処置して移植すると、腫瘍に対する増殖阻止作用は幾分低下し、腹腔内腫瘍浸潤も鉄単独の場合に比し増大した例もある。

カタラーゼと関係付ける意味で、微量の硫酸銅 (0.1 mg, 0.2 mg, 0.25 mg, 又は 0.4 mg 1 回) と塩化第二鉄を同時に併用すると、阻止作用は稍減弱し、腹腔内腫瘍浸潤も増大の傾向にある。

チトクローム系酵素及びカタラーゼ系酵素を増強するといわれているチロキシシン (0.1 mg 毎日, 0.2 mg 隔日, 皮下注射) を併用した場合も、阻止効果は幾分減弱の傾向にある。

d.l メチオニン (20 mg. 毎日) 及び葉酸 (7.5 mg 毎日又は隔日) の併用は塩化第二鉄の効果に影響を与えない。

塩化第二鉄 (10 mg 1 回又は数回) と B_{12} (7.5 γ 又は 15 γ , 1 回又は 4 日毎に 1 回) を併用し、第 1 回の塩化第二鉄投与後、2~5 日に移植すると、阻止効果著しく、鉄単独の場合に比し生存期間が延長する。ただし塩化第二鉄の投与回数が多い場合はかえって生存期間は延長しない。腹水の腫瘍細胞は持続的に減少しており、細胞体には粗大な空泡を有する場合が多く、各種白血球の滲出が持続する。全例 45 のうち移植陰性例 11, 20 日以上生存した例 7, 合せて 18 例で 40% にあたり、投与回数は少くした 31 例では移植陰性例 9, 20 日以上生存した例 7 で、合せて 16 例で 51% となり、同期間の無処置対照群 57 例の 7% に比し大である。但し移植陰性に終った 9 例のうち 3 例を除き、再移植も陰性である。 B_{12} を併用した例でも、硫酸銅、チロキシシン及びクロロフォルムを併用すると阻止効果は減弱する。

以上の如く鉄の前処置に依り吉田肉腫の増殖を阻止できるが、この作用は塩化第二鉄が最も強く、塩化第一鉄がこれにつぐが、他の鉄化合物は極めて弱く、遊離する鉄イオンの存在が必要であることを示している。

塩化第二鉄の吉田肉腫に対する作用は持続的で、只 1 回の注射で、その後数日たって移植しても、腫瘍の増殖は著しく阻止され、 B_{12} の併用に依り鉄の作用は強められ、クロロフォルム、四塩化炭素、硫酸銅及びチロキシシンの併用に依り弱められるのは、鉄の単なる重金属イオンとしての直接作用のみとは考えられず、肝機能の関与していることも考えられる。又腹水中に各種白血球の滲出が持続し、腫瘍細胞のみ減少していること等よりも、生体内に入つた鉄が腫瘍細胞に対し特異的に作用するものと思われる。

結論として塩化第二鉄の腹腔内注射に依る前処置で吉田肉腫の増殖を著しく阻止し、 B_{12} を併用して、生存期間を延長せしめ、クロロフォルム、四塩化炭素、硫酸銅及びチロキシシンの併

用は塩化第二鉄の吉田肉腫に対する作用をむしろ減弱せしめ、この作用は鉄の重金属イオンとしての腫瘍細胞に対する直接作用とばかりは定められない。

附 議

中原和郎： 鉄の影響についてトキソホルモンとの関係における興味から、 FeCl_3 溶液を皮下に移植した肉腫を有するマウスに注射して見たことがあるが凡ての例で特記すべき影響は見られなかったことを附言する。

六城雅彥： 吉田肉腫の皮下腫瘍に対する鉄の効果はあまり著しくない様です。

51. 諸種制癌薬剤の酵素化学的研究 田中伸一, 清水俊雄

小池正彦, 清水浩光, 磯貝 太

(名古屋大学医学部, 生化学, 日比野内科, 今永外科)

Enzymatical Studies on Some Anticarcinogens. SHINICHI TANAKA,

TOSHIO SHIMIZU, MASAHICO KOIKE, HIROMITSU

SHIMIZU, FUTORU ISOGAI

吾人は酸素化学上の興味から諸種制癌剤の攻撃点をエネルギー代謝の面から考察することを主目的として本研究を行っているものである。実験材料としては比較的容易に且つ新鮮に入手出来る吉田肉腫細胞を採用し、大黒鼠二十日鼠等の肝臓をも併用した。腫瘍細胞を Krebs-Ringer 磷酸溶液に浮遊させて内呼吸を観察したるに種々の呼吸基質を添加しても無基質の場合に比し著変を認めなかった。この無基質呼吸に KCN は 10^{-3}M で 75% の呼吸阻害あり KCN と同類の Na_2S は 10^{-3}M で 10% しか阻害をみななかった。最も興味あることは NaF の呼吸阻害の著しいことで $0.5 \times 10^{-2}\text{M}$ で約 50% の呼吸阻害をみた。にも拘らずマロン酸は 10^{-2}M で 17% しか阻害しない。4 アミノプテリン(以下 A. P.) は 10^{-4}M で既に阻害が始まり、メチル- β -クロロビニールケトン(以下 VK) も 10^{-3}M で殆んど呼吸を阻止する。ナイトロゼンマスタード(以下 NM) は中等度の呼吸阻害を示し 10^{-3}M で 20~30% 抑える。ウレタン(以下 UT) は軽微であった。次に吉田肉腫細胞の homogenate を用いて焦性葡萄糖酸化を磷酸緩衝液, ATP, DPN, チトクローム C, Mg 等を含む所謂完全系で観察したところ前記内因性呼吸の場合と同じく VK, AP は非常な低濃度で呼吸を抑えるが NM, UT, X 線の順にその阻害度が弱まる。2-6 デアミノプリン(以下 DP), ポリメチロールアミド(以下 AP) も軽度阻害している。そこで呼吸阻害が電子伝達系のどこにあるかをみるために先づアスコルビン酸 \rightarrow チトクローム C \rightarrow チトクローム オキシダーゼ \rightarrow 酸素の系について Potter の反応系でこれを観察すると VK, AP, NM, UT, X 線、何れも全く影響を与えない。しかし DP, AP は軽くこれを抑える。これに対してコハク酸々化を同じく Potter の反応系で検索すると使用薬剤何れもこれを抑える。故に VK, AP, NM, UT, X 線の阻害点は脱水素系にあり, DP, PA は脱水

素系にもチトクローム系にも共に軽度乍ら阻害効果のあることが伺われる。別にコリン酸化酵素については NM, DP, PA, にかんりの阻害があった。更に磷酸代謝については ATPase に対しては著変なく phosphatase に対しては Acid-phosphatase に対して PA が阻害するが Alkaline-phosphatase には著変を与えない。解糖作用については in vivo で薬剤を使用した時の解糖中間産物たる葡萄糖 6 磷酸、果糖 6 磷酸、果糖 1,6 磷酸等を計測したが有意と思われる結果は得られなかった。in vitro の実験で解糖作用を Mg, ATP, DPN, 果糖 1,6 磷酸を補った反応系で観察すると VK は M/500 で嫌気性、好気性共にかなりの阻害作用を示し、NM, X 線も軽度の阻害をみた。しかるに AP は低濃度では却って促進するという興味ある所見を得た、エネルギー代謝に関しては前記の通りであるがこれとエネルギー的に共軛する無機磷酸のエステル化については著変を与えないようである。同位元素 ^{32}P を使用して実験してみても ^{32}P のエステル化に対して VK, DP, PA は著変を与えない。又リビド、RNA, DNA, 蛋白等の磷への incorporation にも顕著なる影響は与えていないように思われる。以上を総括すると VK, AP, NM, UT, DP, PA は呼吸阻害があり、磷酸代謝にはみるべきもなく解糖作用については VK は阻害著しく NM, X 線は軽く抑え、AP は促進するという結果を得た。

52. ナイトロジエンマスタード N オキサイド(ナイトロミン)の

臨床的研究 田坂定孝 富塚八一, 新田実男, 志漢重知,

風戸豊, 大谷彰, 玉置 勉 (千葉大学医学部田坂内科教室)

Clinical Studies on Nitrogen Mustard N-oxide. SADATAKA

TASAKA, YASOICHI TOMIZUKA, JITSUO NITTA,

SHIGETOMO SHIKAMA, YUTAKA KAZATO,

AKIRA OTANI, TSUTOMU TAMAKI,

悪性腫瘍の化学療法に際して要望されることは、殊にマスタードの如き細胞毒を使用する場合にはその薬剤が可及的に腫瘍細胞に対してのみ撰別的に働き生理的正常細胞に対する侵襲はなるべく少く副作用を極少に止めるということであろう。従来のナイトロジエンマスタード諸種誘導体のうち最も副作用少く臨床的によく使用されたものは Methyl-bis (β -chloroethyl) amine (M. B. A.) であったがこれも尙造血臓器に及ぼす影響は重要な問題として残されていた。そこでこのものに酸化過程を与えたものの毒性に対する研究が行われたのであるが Stahman & Bergman は 1946 年にマウスの致死量に関して報告を行っている。今回東大薬学科分析化学教室において Methyl-bis (β -chloroethyl) aminoxide (M.B.A.O) の合成に成功せられ、既に吉田肉腫に対しては興味ある成績が報告されている。

薬理学的性状としては ① M. B. A. O. が M. B. A. に比較して分配系数が極めて少いこと

が知られており、このことは増殖している細胞に対して機能的効力を示すものと思われる。② M.B.A.O. は M.B.A. に比較して thiosulfate 消費が少く、これは M.B.A.O. から O-Atom が除々に遊離するためか、あるいは M.B.A.O. の immonium 形成が抑制されるためであろう。何れにしても毒性が少く大量使用が可能であろうということになる。

さてわが教室においては滝沢教授の御好意により分与を得たマウス果糖肉腫に M.B.A.O. の影響を従来の Tris (β-chlorethyl) amine と比較したが、腫瘍の抑制効果は Tris より優位にあり且つ生存日数の延長を確認している。臨床的に従来のマスタードはホヂキン氏病、網膜肉腫、リンパ肉腫一部の白血病等に有効であり少くとも痛腫に対しては無効であったが、しかし痛であっても直接注入することにより組織学的に効果の確認したものがあり、かかることからこの毒性の少い M.B.A.O. を大量に使用した場合に痛腫に対して如何なる影響を有するかが興味の焦点となった訳である。

使用方法としては主として静脈内に蒸留水に溶解したものを除々に注入した。従来の Wintrobe の推奨した方法とはとながたが血管痛を訴えたり静脈血栓を生じた如き例はなかった。使用量は主として 10 mg~50 mg を用いている。症例は痛腫 17 例、白血病 3 例、肉腫 2 例、ホヂキン氏病 1 例その他 7 例計 30 例である。効果は外部にあらわれたものに対しては肉眼的縮小効果並に中には剔出標本の組織学的検索を行い、又体内のものについては臨床的又レ線学的に経過をみたが、われわれの期待していた痛腫に対しては特に著しい効果は現在迄の所未だ認め難い。但し 1 例において陰茎癌の術後右鼠径部並に股リンパ腺転移を来し腫脹著しく右下肢に強度の浮腫を来した 1 例については、幸に副作用少く 30 mg を約 1 ヶ月に亘り使用し、リンパ腺の縮小と浮腫の消退を来し自覚的にも疼痛の消退した例を経験している。又白血病例については何れも白血球の減少を認めたが特に従来のマスタードと異なる点は見られず間もなく再発あるいはアプロイキーになったものがある。又組織学的に決定せられたホヂキン氏病、肉腫等に用いたが確に抑制効果は認めたが従来のマスタードの如き劇的效果はなかった。次に副作用であるが最も屢々経験するのは悪心と嘔吐である。すなわち注入後 3~6 時間にして急に現れる。これの対策としては現在コカインの服用、鎮静剤の事前投与等を行っている。次で検索事項を簡単に述べると ① 白血球数に対しては 30~50 mg 4~5 日使用程度では減少を示すことはないが 100 mg 1 回使用で減少したもの、30 mg 約 1 ヶ月使用により白血球減少症を来したもの等がある。② 血液像では長期使用によりリンパ球の減少が目立つ。③ 骨髓像では白血球系幼弱細胞の減少を示したものが 1~2 ある。④ 肝機能、腎機能については殆んど変化はない。次で M.B.A.O. の特異な性格として鎮痛作用を挙げねばならない。われわれは実験の初期胃痛などに使用して屢々疼痛軽快による自覚症の改善を経験したが、その後 1 回 10 mg 使用により胃痙攣、胃痛、胆嚢炎等の疼痛軽快を認めている。その作用機転については目下検討を進めている。最後に腫瘍内直接注入の影響であるがわれわれは外部にあらはれた痛転移巣

あるいは腫瘍自体を選び 20~50 mg を約 2 cc に溶解して直接注入したが何れもその縮少効果を認めている。その組織学的検索は後にゆずる。これを要するに Nitrogen Mustard N-oxide に関する現在迄の臨床成績を概観するに、ある程度の胃症状はあるがその他特に造血臓器に対する侵襲は確に軽減されたがわれわれの最も期待した癌腫に対する効果は未だ明確でない併し疼痛の軽減その他一般状態の改善を認めることが間々あり、直接注入による癌に対する効果も認める処であり使用方法の工夫、長期の注意深い投与、又投与中止後の観察、等の必要を感じている次第である。(文部省科学研究費による)

53. 吉田肉腫による化学療法の実験的研究 (III) Nitrogen-mustard 系 N-oxide の抑制効果 石館守三、櫻井鉄夫、

吉田富三、佐藤春郎、小林好吉

(薬理研究会研究所・東北大学医学部病理学教室)

Experimental Studies on Chemotherapy of Malignant Growth Employing Yoshida Sarcoma Animals. (III) The Effect of N-Oxide Derivatives of Nitrogen Mustards. MORIZO ISHIDATE, YOSHIO SAKURAI, TOMIZO YOSHIDA, HARUO SATO, KOKICHI KOBAYASHI

前報¹⁾において Methyl-bis (β-chloroethyl)-amine-N-oxide (MBAO) は原型の Nitro-

第 1 報

化 合 物	致死量 (LD) mg/kg ラッテ	最小有効量 mg/kg	腫瘍細胞に対 する作用	※※ 判 定
1. $\text{CH}_3\text{-N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_3$	2.5~3.0		+	+
2. $\text{CH}_3\text{-N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$	30.0	5.0	+	+
↓ O				
3. $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_3$	2.5~3.0		+	+
4. $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_3$	3.0		+	+
↓ O				
5. $\text{H}_{11}\text{C}_8\text{-N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$	3.0	0.5	+	+
6. $\text{H}_{11}\text{C}_8\text{-N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$	30.0~	3.0	+	+
↓ O				
7. $\text{Cl-CH}_2\text{CH}_2\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \quad \text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \end{array}$	0.7		+	±
8. $\text{Cl-CH}_2\text{CH}_2\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \quad \text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \end{array}$	100~150	7.0	+	+
↓ O				

1) 第 II 報 Proco. Jap. Acad. Vol. 27 (1951), 493.

※ 作用 + は吉田細胞に対する細胞学的変化即ち核の不染、融解及染色体の変化が見られるもの

※※ 判定 + は接種動物の明に生命延長を来たすもの + は生命延長及肉腫細胞の消失を来たすもの

gen mustard (MBA) より毒力が著しく低下し反対に腫瘍細胞に対する抑制乃至破壊効果はより選択的で化学療法係数は大となることを見た。今回は他の Nitrogen mustard 系化合物数種につきそれらとそれらの N-oxide 類の吉田肉腫に対する作用を比較検討した。第1表は分子中に少なくとも2個の β -chloroethyl 基を有する化合物である、この種化合物の原型 (3,5,7) は何れも腫瘍細胞に対して明らかに抑制作用を有しているが何れも毒性は MBA より改善されたものは無く、これを N-oxide としたもの (4,6,8) の中4以外は毒力は著しく低下し作用も保持している。その中 Amyl-bis-(β -chloroethyl)-amine-N-oxide は優れたものである。

第2表は β -chloroethyl 基1個を有する化合物の系列であるがその原型も作用殆ど見る可きもの無くそれらの N-oxide も従つて抑制作用は見られない結果を得た。この事実は作用機転の考察上注目すべきことである。

第 2 表

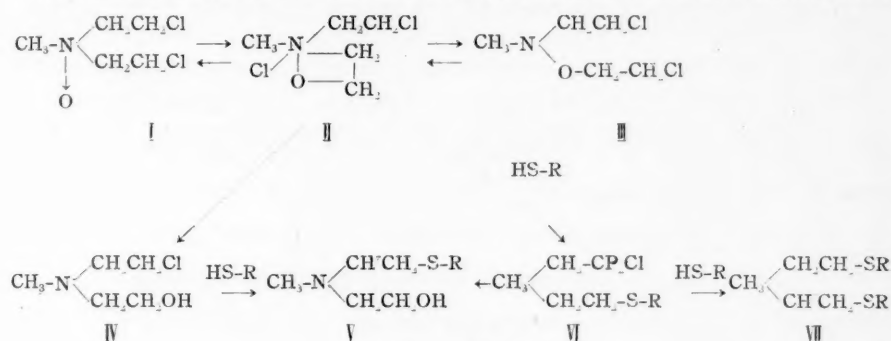
9.	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{N} \text{---} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	30~50	—	—
10.	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{N} \text{---} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array}$	300	—	—
11.	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{N} \text{---} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \\ \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	30~50	—	—
12.	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{N} \text{---} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \\ \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{O} \end{array}$	400~500	—	—
13.	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \\ \text{N} \text{---} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \\ \diagdown \\ \text{O} \end{array}$	70~100	—	—
14.	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \\ \text{N} \text{---} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \\ \diagdown \\ \text{O} \end{array}$	500	—	—

第 3 表

化 合 物	致死量 (LD) mg/kg ラット	最小有効量 mg/kg	腫瘍細胞に対 する作用	判 定
15. $\text{C}_6\text{H}_5\text{---N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$	60.0		+	—
16. $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{---N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$	10.0	30.	+	±
17. $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \\ \text{S} = (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2 \\ \diagdown \\ \text{O} \end{array}$	80~100		±	—
18. $\text{O} \text{---} \text{S} = (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$	150		±	—
19. $(\text{CH}_3)_2\text{N}^+(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2 \cdot \text{Cl}^-$	200		±	—
20. $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{N}^+ \quad \text{N}^+ \\ \quad \\ \text{ClCH}_2\text{CH}_2 \quad \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \cdot \text{Cl}_2^- \end{array}$	250		—	—
21. $\begin{array}{c} \text{CH}_2 \quad \text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{N} \quad \text{N} \\ \quad \\ \text{CH} \quad \text{CH} \end{array}$	<5	0.05	+	++

第3表において15,16は芳香環を有する bifunctional の化合物であるがこれらは抑制作用は保持しているが全体として作用は極めて弱いものである。17,18の中殊に17の化合物はクロルの活性は可成り強いものであるが特定の作用は見られない。19,20の如き第四級アンモニウム窒素に作用基を有する化合物は無作用である。かかる形式の化合物クロルは全く安定化されていることと相関連するであろう。21の化合物は米国においてSK 1133 (TEM) として実験され注目されているものであるが吉田肉腫の実験においても有効の成績を得た。

次に MBAO は水溶液として pH7 附近に調整放置すれば除々に次の第1図に示す如き極



第 1 図

めて特異な化学平衡 (I \leftrightarrow II \leftrightarrow III) の状態を有することを確認した。I \rightarrow II の反応は比較的速度かで体内で大部分一時 II の状態となると考えられる。II は I より遙に還元電圧 (ポーラログラフイーによる) は低くチステインあるいはビタミンCにより容易に還元を受ける事実と又チステイン類、及びアミノ酸類と容易に結合する事実とから見れば MBAO は生体内において II の中間体を経て細胞内蛋白質乃至酵素系の活性水素基を遮断する機構の下に抑制効果が發揮せられると考えるのは妥当の様に思われる。今 pH=7.2 常温において MBAO とチステイン溶液を振盪すれば還元生成体 (IV) と同時に V, VI, VII の結合物の生成が推定された。アミノ酸の場合も略同様の変化が推定された。

MBAO は腫瘍細胞の染色体に対して極めて特徴のある作用を及ぼす。この細胞学的所見は細胞の分裂増加が不能となり、従って細胞の消失する過程を納得せしめるもので、文献(1)に詳報したが、ここに供覧する。なお、この作用は肉腫細胞のみでなく、上皮性の癌腫細胞においても全く同様である事が、腹水肝癌の実験により確認されている (別報: 佐藤, 有路, 梶原, 参照)。

附 議

山本文顯: 石館教授の諸種合成化学研究の発表を伺いその化学構造の表にみるにS原子を有するものに効果判定の+が存するにみてナイトロゼンマスタードの改造研究には二価S原子の復歸を要望すべきでないか。また鎖状末端の Cl はそこに棄て難い理由が存する故に Cl を替えることがどうであろうか、特に吉田先生へ申上ぐる。

林 直助： 癌腫の研究は X 光線ラジウムに今日は化学的物に進み来る、この内日本人にて杉浦君は New York Memorial Hospital にありて研究し最近動物試験上にては外部癌内臓癌に 90% 効果ありという。

上記に日本内地研究、木下教授の紙上の報告等を合せ日本人の治療上の活躍成績を目を聳て喜び見んとす。

武田勝男： われわれは吉田肉腫に対する免疫血清の効果を研究中であるがこの血清の小量にナイトロミンを混合してこれを注入すると多数例に吉田肉腫を完全治癒せしめた。

蔵岡小太郎 1951 年 Cancer 4 巻 2 号中に Memorial Center for Cancer and Allied Diseases 所属の Burchenal 氏らの癌化学療法剤の研究第三報に Ethyl bis (2-chloroethyl) amine oxide hydrochloride の AK マウスの移植性 Chloroleukemia AK 1394 及び lymphoid leukemia AK 9417 に対する治療効果について述べ、methyl bis (2-chloroethyl) amine に比べて、毒性は 1/20 程度に低いが治療効果の点からは特にすぐれているとは思われないと述べている。oxide における methyl と ethyl の違いはありますが、この点に関しては如何お考えですか。

次に腹水肝癌を皮下移植した場合の結節に対する methyl bis (2-chloroethyl) amine oxide の抑制効果については如何ですか。

吉田富三： 肝癌の皮下腫瘍に実験未了。

54. Nitrogen-mustard N-oxide の臨床実験 勝沼精藏

(名古屋大学医学部)

Clinical Application to Cancer Chemotherapy of Nitrogen-mustard

N-oxide. SEIZO KATSUNUMA

最近石館教授及びその門下は NM の N-oxide を創製せられ吉田教室にて吉田肉腫に対しその適用を試みた所、従来の NM よりも優れたる且中毒作用の比較的少なきものであることが証明せられたので、余等はその臨床実験を求められた、余等も 1948 年以来武田製薬より NM の試用を依頼せられ諸種の患者（異所的組織新生症）に試用したがその効果に見るべきものがあるけれども、その副作用は相当に強くその毒性の少ない様に製剤の工夫が要望せられていた時であったから臨床実験にはその副作用をも注意しつつ腫瘍 87 例白血病及類似疾患 37 に使用を試みた、各例について詳細はこれを省略し結果を總括的に述べておきたい、

本剤の在来の NM と異なる点は (1) 静注後組織に移行し容易く NM に変化すること (2) ラツテに就きて 100 瓦体重に対し 3.0 mg の致死量であるから在来の NM の 0.28-0.3 mg に比してその毒性は約 $\frac{1}{10}$ 致死量は約 10 倍に的っているという点である。さて在来の NM は人体に対して大体 1 kg 当り 0.1 mg と用量が定められている事を考えに入れて本剤は約 10 量即ち 1 kg 当り 1.0 mg を仮りにその用量として臨床実験を行い慎重に白血球数にその効力の示標を求めてその効力を追求しその副作用の発生する時間的關係及びその種類と程度につき観察をすすめたがその有効量にせりと考えられるのは人によって相違があるらしく 1 kg 当り 0.5-1.1 mg に亘るものの様でありその条件は未だ確定出来ないがこれよりずっと少量で稍刺

戦量と考えるべき結果を示すことのある点に注意しておきたい。

普通一回量 50-30 mg 20%ブドウ糖液 20~40 cc に溶かして徐々に静注するが時には次に示す様な副作用を見るけれども NM に比し遙かに軽くて時間も短かい、最も多いものより順次に列記すれば悪心、嘔吐、全身倦怠、食思不振、ずっと少なく強いものばせ感、手先しびれ、発疹、皮下出血斑、発熱（時に 39° 一時的）血尿を見たこともある。（これ等副作用は婦人に強い様である）また今永教授は動脈注射を田坂教授は淋巴腺腫間に直接注入を試み縮少を報告している。余は肺内転位（痛又は悪性脈絡膜上皮腫の）に静注によって著明なる縮少乃至X線写真にて略消失といつてもよい程度の効果を見た事、及び痛腫、骨髓腫による耐え難き疼痛が他の麻薬注射よりも気持よく効くと患者から喜ばれた事が一再でないことから昨年十一月の集会で追試を本剤試用の諸君に依頼したことであった、本剤がこの様に疼痛を軽減するのは何等かの様式で自律神経系に密接なる関係を有すること臨床上想像に難くないし痛の臨床対策上にも興味ある所見であると思う。すなわち、

(1) N-oxide は広義の悪性腫瘍（白血病を含む）に対して相当の効果がある場合が少なくない（少くとも生命の延長が期待せられる）が完全治癒を来したと確実に報告出来る例は長期の観察をも必要とし未だ経験しない、然しセミノーム、ヒヨリオンエビテリオーム、急性白血病等で今の処終息の形をとっている例はある。（何れも初期の使用）

(2) 手術や放射線療法之不可能の例にも試用の価値があろう。

(3) 在来の NM に比し副作用が遙かに少ないから臨床上使用しやすいのと効果に或程度の期待が持てるので更に進歩したものに育て上げられることを切望する。

附 議

吉田富三： スペルマに対する作用の便話がありましたが、ネズミの睾丸に腫瘍細胞の時と同様の変化が連続注射の時にみられます。今研究中であります。

55. Nitrogen-mustard N-oxide の悪性腫瘍に対する

臨床的應用 大槻菊男、岩井芳次郎

(国立東京第一病院外科)

About the Treatment of Malignant Tumor by Nitrogen-mustard

N-oxide [methyl-bis (β -chloroethyl)-amine-N-oxide
hydrochloride]. KIKUO OTSUKI, YOSHIJIRO IWAI.

我々は当院外科において昭和 26 年 10 月から Nitrogen-mustard N-oxide (Methyl bis (β -chloroethyl) amine N-oxide Hydrochloride) (Nitromin) を外科領域における悪性腫瘍患者に試み、主として手術前後を通じて観察を行った。ここにその知見を報告する。

症 例 胃癌 14, 乳癌 4, 肺癌 1, 胆管癌 1, 肉腫 4, 計 24 例で, 性別男 16, 女 8, 年齢 12 乃至 76 歳, 主に晩期悪性腫瘍である。死亡 10 (内 6 例剖検)。残り 14 例は経過観察中である。

使用法: 静注例 21, 局所注入例 7 (直接腫瘍内注入 4, 胸腔内 2, 腹腔内 1) で, その内静注, 局注併用例 4。

静注は体重に応じ 1 日 1 回 25~50 mg (毎回 0.64~1.4 mg), 連続注射 5~14 日間行い, 状態に応じて間をおいて反復注射を行つた, 最高静注量 1500 mg である。

局所注入 (腫瘍実質内, 胸腔内, 腹腔内) は 1 回 25~40 mg とし隔日乃至 1 週 1 回, 現在 10 回, 330 mg に及んだものがある。

成 績: 1) 胃癌 14 例中 12 例は晩期胃癌で (胃切除後再発 3, 胃腸吻合 5, 試験開腹 4) 他の 2 例は胃切除後に再発防止の目的で静注を行い観察しつつある。

Nitromin の効果として腫瘍が明らかに軟化縮小するものがある。特に腺癌, 髓様癌で著しく, 硬性癌では変化が著しくない。腺癌の患者で毎回 1.2 mg 5 日間静注後, 急激に胃腫瘍の軟化縮小を来たしたが, 急性胃出血を来し, 10 日後再び毎回 0.6 mg 3 回, 静注したところ高度の再出血を起した 1 例がある。剖検してみると癌実質の甚だしい軟化崩壊, 組織像で腺癌上皮の壊死脱落, 核の濃縮, 消失, 細胞体の萎縮等が認められた。

又淋巴腺癌転移の縮小するものがある。注目すべきことは上腹部, 背部の疼痛が著しく軽減することである。

胃癌に基因して腹水を伴う癌性腹膜炎 4 例あったが本剤静注後, 著明に腹水減少し, これに伴い尿量増加が認められた。また腹水中の癌細胞を検索すると本剤静注後, 癌細胞は減少し, 更に腹腔内 25 mg 4 回同注入後, 癌細胞消失し, 多形核白血球, 円形細胞の著しい増加が認められた 1 例があった。

2) 乳癌 4 例中 2 例は再発, 1 例は鉗癌でいづれも手術不能, 他の 1 例は術前, 本剤局所注入後, 乳房切断を行った。乳癌腫瘍実質内に 10 回 (330 mg) 注入例では一時的に局所疼痛, 増大をみたが, 漸次硬化, 縮小をみている。20 mg 3 回注入後, 切除した乳癌は組織学的に空胞形成を伴う単純癌で核濃縮, 消失, 壊死等の変化が認められた。

3) 肺癌例は右上葉癌で 2 年前, 右肺全別出兼肺門淋巴腺廓清を行ったが, 再発し右胸腔滲出液中に癌細胞の出現をみている。本例に Nitromin 25 mg 6 回胸腔内に注入したところ, 癌細胞は減少し, その壊死残骸と思われるもののみであり, 胸部疼痛も緩解している。

4) 肉腫例は頸部細網肉腫, 頸部大円形細胞肉腫兼肺転移, 空腸間膜からの多形細胞肉腫, 腹腔内転移を伴った Seminom の各 1 例である。この中腫瘍の稍縮小を来たしたもの頸部の 2 例で, 他の晩期の 2 例は投与量少ないためか全く効果が得られず死亡した。

5) 副作用: 従来の Nitrogen-mustard と同じであるが, これに比し遙かに軽度で発熱。

を来たすもの殆んどない。併し乍ら全身倦怠、食思不振、悪心が約 60%，静注 4~5 時間後の嘔吐 20%に認められたが、何れも 1,2 日中に軽快した、又手足のしびれ感、頭部のぼせ感等を訴えることあり、男に比べ女に強く副作用がみられる。

局所注入例では静注例に比べ副作用は軽度である。乳癌局注で嘔吐のみられたもの 2 例あった、腹腔内 25 mg 注入では全く副作用が認められないが、胸腔内 25 mg では初回に呼吸促進感を訴えたことがあった。

淋巴腺摘出手術後の創内に注入したところ 0.5%濃度で局所充血、腫脹、疼痛、一部の壊死がみられたが、0.1%では壊死は起らなかった。

白血球数は本剤静注により 5~7 日以後において減少するものが多いが、Nitrogen-mustard より遙かに軽度である。血液像で単核細胞の減少が認められた、肝機能検査で特に甚だしい肝障害がみられなかった。

6) 要するに Nitromin は Nitrogen-mustard と同様に悪性腫瘍細胞を死滅に導くが、その副作用はこれに比してかなり弱い。悪性腫瘍の治癒は未だ見ないが、腫瘍の縮小、疼痛の緩解、癌性腹膜炎の腹水の減量等が認められた。以上は主として晩期、高度のものに用いた成績だが、もっと若い初期にあるいは前癌状態の疑はしいものに用いたなら一層有効であるだろう。果してそうであれば悪性腫瘍の手術後大多数に早晚起って来る再発を予防することができらるだろうとの希望をもってその分面の研究に着手している。

56. 漆の吉田肉腫に及ぼす影響について 吉崎 亮

(金沢医大熊楚御堂外科)

The Effect of *Lacca japonica* on Yoshida Sarcoma

MAKOTO YOSHIZAKI

漆は常用され有毒なるも職業的の疾病なし、毒作用はウルシオールが酵素で酸化される時生ず、腐蝕毒でない。

吉田肉腫結節小片を超生体せしめ漆オリブ油混合液を 2 倍量加え 12 時間後再移植すると 0.5%以下に移植可能なるも濃度に併行して腫瘍の出現及増加が遅れるゆえ漆中に腫瘍細胞生存阻止物質の存在が推定される。

腹水腫瘍腹腔内へ漆を種々の濃度で 1 回のみ 1 cc 注入すると 6~9 時間目を最大とし平均 50%に腫瘍細胞を障害する。核破壊が先行し原形質破壊が次ぐ、9~12 時間目に炎症性腹腔内組織反応が強い、皮下に注入するも腹水腫瘍細胞は 25%障害され腹腔内組織反応なし、粗製ウルシオール及ウルシオール鉛化合物は 50~20%破壊するから漆の腫瘍細胞障害作用はウルシオールにある。上述何れも生存期間は延長されない。

結節腫瘍に対しては 75 日間経口投与群に僅の変化を認めた。

57. 一新抗癌性物質について 亘 繁 亘 弘

(大阪北浜亘医院)

On A New Anti-Cancer Substance.

SHIGERU WATARI, HIROSHI WATARI.

現今、癌研究の長足の進歩は抗癌性物質の存在については最早疑いを容れない、今若しこれが生体内に存在するものとすれば癌罹患率に鑑み幼青年期に多い物質でなければならない。しかるに古くから組織学的に老衰の徴を呈しない動物少なからず知られている。爬虫類の多くはこれにして、これ等に抗癌性物質の存することありはせぬかとの構想下に、種々分離抽出を企て白色鱗片性結晶の一物質を得た。該物質は毒性なく明らかに一定抗癌性を有している。

融点略 245 度、されど未だ一定融点を有する物質なりやまたはなお他の物質存するやについては決定し難く ニンヒドリン反応を与えるがペパークロマトグラムは何れのアミノ酸にも属せず、しかるにポリペプチドと異りビウレット反応を与えない。その詳細は近く薬学会に報告する。

該物質の抗癌性本態については、今後の検索に俟たねばないが、興味多きは微量ながら温血動物よりも検出されることにして恐らく組織ホルモン乃至蛋白中間代謝産物として作用するものの如く、臨床的には癌組織増殖抑制にある如き印象を与える。

しかも、一物質の抗癌性の有無判定は容易の業でない、診断の困難殊に早期においては至難にしてしかも多くの場合次第に悪化し死の転帰をとることを以て診断の一条件とさえされており、今仮りに一藥物にて治癒したとすればそれは恐らく癌でなかつたであろうということとなる。よって余等は診断に紛れなくしかも経過を直接観察できる舌癌ならびに直腸癌に試み、何れもよく著しい輕快状態に達し、ここに該物質に抗癌性ありとの重要結論をなすに至ったのである。

次で胃癌、子宮癌にこれを試み病期進み病変のある程度を超えない限りよく奏効することを明らかにし得た。奏効率は早期な程よく、また腫瘍の部位と密接な関係を有しているようである。一般に下腹部のものは仮令腫瘍大きく且病変の進んだものであっても比較的奏効し易く、これに反し上腹部胸部頸部と上身部になるに従い治療困難である。例えば表示の如く(第2類Ⅳ)、胃に原発し中腹部に乳兒頭大にまで腫大した一胃癌症例が内服によりよく治癒状態に達し得た。しかるに第5ヶ月突然腹出血を起しその後高度の狭窄症状を呈し、嘔吐乳糜吐出等衰弱著しくこれに腹水加はり不良転帰をとった。概して幽門癌に狭窄を起し易く治療困難である。

その他不慮の出血肝障害等臓器の障害腹水等を起しているものでは奏効の望み少く、この点ベニシリンが重症化膿症に効果を期待し得ないのと同倣であろう。それで治癒率を高めるためには何れの療法においても従的な各条件の具備を要する如く、該抗癌性物質による治療において

も不慮の出血や腹水を防ぐ目的を以てビタミン K を用い、また余等の抽出にかかる三白草科植物どくだみの一有効成分ビレスチン及び紫葳科植物のタンズリンを殆んど毎常併用した、前者は一定抗菌性作用と共に旺盛な組織再生の促進作用を併有し一般創傷ならびに胃潰瘍の治療を促進するものなるを以て殊に潰瘍ある癌治療に甚だ有利に作用し、後者は原植物が腎臓炎の漢藥として知られて来た如く、腎臓炎並びに蛋白代謝障害に奏効する、癌腫結核等の後半期には蛋白代謝障害の起ることは必然にしてこれを軽減し経過を可良にする。

以下該抗癌性物質による治験例中診断に確実性少きものは仮令治癒したものであつて凡て除外し、奏効例（第一類）、奏効したが不良転帰をとったもの（第二類）の各々五例を選び表示する。

第一類（奏効例）

姓名性別 年齢	診断	症候	手術	期間及び 薬物量	効果	経過
I 磯〇〇 53 才	胃癌	胃症状 X 像とも胃癌、其後 鶏大腫瘍触れ軽度黄直試験 穿刺 3 回共出血性腹水 50 瓦 を得。	不能	63 日 61 瓦	卅	1 ヶ月後黄直腹水去り、著しい全 身恢復、2 ヶ月後 X 像尙軽痕、其 後異常なく業務に従事。
II 大〇〇 51 才	胃癌	胃症状 X 像にて胃癌、手術 により患部 3/4 切除、3/4 を残 す。検鏡所見癌腫。	一部 切除	43 日 39 瓦	卅	食欲漸増、爾後 13 ヶ月間手術者の 予想に反し再発なく労務に服す。
III 香〇〇 45 才	直腸癌	排便困難、第 1 次手術第 2 次人工肛門。	不能	45 日 41 瓦	卅	食欲体重漸増、12 ヶ月後健在異常 なし。
IV 鶴〇〇 56 才	胃癌	狭窄症状、貧血、潜血、X 像幽門腫瘍。	回避	78 日 67 瓦	卅	漸次恢復、第 2 ヶ月潜血及び狭窄症 状去る。爾後 10 ヶ月健在異常なし。
V 木〇〇 54 才	胃癌	X 像にて胃癌、開腹手術腫 瘍触知、左頸部淋巴腺腫多 数触知	不能	83 日 75 瓦	卅	食欲体重漸増、1 ヶ月後略異常な く、淋巴腺腫消退触知せず。7 ヶ 月後健在。

第二類（奏効したが不良転帰をとったもの）

I 平〇〇 47 才	舌癌	口腔一杯に腫大、咀嚼嚥下 共に困難、左頸部腫脹し多 数淋巴腺腫触知。	不能	56 日 43 瓦	卅	咀嚼嚥下漸次恢復、舌は小硬結を 残し常態に復し、淋巴腺腫痕跡的 に消退、然るに切除手術を受け、 其後死亡。
II 滝〇〇 56 才	胃癌	X 像幽門に手拳大腫瘍、貧 血、狭窄感に悩む。	回避	90 日 80 瓦	卅	漸次恢復、略々常態となり業務に 従事、然るに第 9 ヶ月突然胃出血 死。
III 浜〇〇 55 才	胃癌兼 肺結核	X 像幽門に手拳大腫瘍腹痛 狭窄感発熱貧血	不能	70 日 37 瓦	卅	腹痛狭窄去り恢復顯著、然るに第 3 ヶ月胃出血後高度の幽門狭窄、 衰弱高熱持続第 7 ヶ月死亡。
IV 佐〇〇 57 才	胃癌	嘔吐腹痛狭窄症状、衰弱著 し、中腹部乳児頭大腫瘍。開腹	開腹	90 日 60 瓦	卅	嘔吐腹痛やみ恢復顯著、治癒を思 わせたが第 5 ヶ月腸出血後高度の 狭窄、嘔吐乳糜吐出、衰弱死。
V 村〇〇 52 才	胃癌	貧血衰弱、季肋部手掌大板 状硬結、左頸部多数淋巴腺 腫一部癒合	開腹	72 日 51 瓦	十	輕快離床、左頸部淋巴腺腫消退半 減、手術後 5 ヶ月尙生存すれども 衰弱著し。

附 議

速藤英也： 融点 245° の白色薄片状の結晶をうる迄の抽出過程が示されない以上如何程臨床成績を示されても学問的には意味がないと思われる。

尙当然の事であるが MP 245° の物質の元素分析をなすべきである。

梅田真男： m.p. = ほぼ 245° C 又は不定？と申されました不定の意味は、この物質が純粋ではなく混合

物であることまた常に m.p. が変更あるということの意味するのでしょうか。

亘 繁：抄録を御覧願います。

58. 吉田肉腫の増殖を完全に抑制する条件 佐藤隆一

Complete Inhibition of the Growth of the Yoshida Sarcoma.

RIYUICHI SATO

(Sato Hospital, Koizumi-Machi, Gunma-Ken)

The Yoshida sarcoma is a kind of ascites sarcoma, if it is transplanted into the abdominal cavity of the white rat (*Rattus Norvegicus*). The successive transmission is made from rat to rat by intraperitoneal introduction of a droplet of the ascites tumor. The tumor cells rapidly proliferate in a rat after transplantation bringing about increase of the ascites and the diseased animal dies in 12 days on the average.

Saitama-strain (S) (a mixed strain of white rats).

All the rats of S died of tumor in 8~12 days, when the Yoshida sarcoma is transplanted in the abdominal cavity.

The percentage of the tumor death (Yoshida sarcoma) of S is 100 per cent in my laboratory (186 cases died of tumor).⁽¹⁾

Wistar-strain (W) (a pure strain of white rats of the Zoological Institute, Hokkaido University).

When the Yoshida sarcoma is transplanted in the abdominal cavity of W, the percentage of tumor death of W is 94 per cent (among 32 cases, 30 cases died of tumor and 2 cases are spontaneously cured) in my laboratory.

S was united in parabiosis to W (the suture of the skin of the side of the body, does not involve the abdominal cavity), and the parabiotic union was separated after 8 days and Yoshida sarcoma was transplanted in abdominal cavity of W and S. All the S rats died of tumor growth in 8~12 days, while, on the contrary, in all the cases (28 cases) of Wistar-strain Yoshida sarcoma fell suddenly into spontaneous degeneration on the 4th day after transplantation, and all the cases were completely cured.

(文部省科学研究費による)

References: 1) R. Sato, H. Kudo and S. Sato: *Kagaku*, vol 21, No. 11, (1951). 2) R. Sato: *Medicine and Biology*, vol 21, No. 3, (1951). 3) R. Sato: *Medicine and Biology*, vol 21, No. 4, (1951)

附 議

浜崎幸雄： 雑系白鼠には我々のいう latentvirus がいるが W 系白鼠にはいない。そこで Parabiose にあって W 系が latentvirus によって吉田肉腫に対する免疫を受けるのではないか。

59. 腫瘍細胞の細胞学的研究。腺癌について

海野源太郎, 武田 進 (京大病理)

Cytologic Studies on Malignant Tumor. About Adenocarcinoma.

GENTARO UNNO, SUSUMU TAKEDA

癌細胞を塗抹ギムザ標本で観察していると、屢々封入体の出現を見出す。封入体にも色々あるが、ここで問題とするのはビールス性疾患に現われるものとよく似たもので、核の横に現われ、嗜酸性に染り、大小の顆粒で充満している。今回はこの封入体の問題とこれに関連して腺癌細胞についての 1, 2 の所見と考察に就いて述べて見たい。

我々の集めた 400 例の塗抹標本材料からの統計から見ると封入体の出現は殆んど腺癌に限られているので、腺上皮と関連のあるものと想像される。それで先ず正常腺細胞について形態学的に観察して見ることにする。

材料には人間腋下のアボクリネ腺細胞を用いた。これは細胞が大きく内部構造を検するの都合がよい。細胞は大体 3 層に分れていて、管腔側に接して細胞縁があり、次に大型の分泌顆粒の集合した第Ⅰ層がある。次に核の管腔側に比較的無構造の層第Ⅱ層がある。この層にはオスミウム酸で固定すると Golgi 装置が染出され、鉄や脂肪の検出される層である。基底膜に接する部分には粒のそろつた割合小型の mitochondria の集合した第Ⅲ層がある。各部の機能を推測すると、第Ⅲ層は血管内から吸収した材料から素材を合成し、第Ⅱ層はその素材より分泌物を産生し、分泌顆粒の形で第Ⅰ層に滞溜し、これを管腔内へ排出する。すなわち分泌物を産生する場所と、その分泌物を排出する機能を持つ場所があるわけである。こういう腺機能が腫瘍化した場合如何なるであろうか。

腫瘍細胞を研索するに当つて、その癌細胞が明確に分泌能を持っていると研究に都合がよいわけであるが、これに該当する癌が円柱上皮癌である。先ず組織学的にきれいな腺様構造をとり、管腔内に粘液を分泌している普通の円柱上皮癌細胞を位相差顕微鏡で観察すると、その分泌顆粒の状は管腔側に限局して存在し、正常腺細胞とよく似ている。すなわち癌細胞は明かな粘液分泌能を持っているといえる。次第にいわゆる Anaplasie が進むにつれて、分泌物は包体内に滞溜して来て、最後には印鑑細胞癌となる。その内容はムチン染色で勿論赤染する尚ほ進めば遂には内容は細胞外に流出して膠様癌となるわけで、分泌型式からいえばアボクリネ腺からホロクリネ腺となったものといえる。

以上の所見から膠様癌の中には円柱上皮癌の一種で、その分泌能の中産生能が残り、排出能が障害されて、産生された粘液が包体内に滞溜したために膠様癌の形をとったと考えればならぬものがあることを指摘したい。

円柱上皮癌でいえた事が又嚢子上皮癌でもいえるのであって、腺様構造の組織学的に明かな

ものは円柱上皮癌と同様に管腔側に分泌顆粒が集合している、腺様構造が不明瞭となり、癌細胞が孤在性となって来ると、円柱上皮癌の所で述べたと同様に排出能が障碍され、一種の封入体が出て来る。先ず正常腺細胞と移行関係のあると思われる封入体例を挙る、これは胃癌例に現われたもので、馬蹄形の核も持ち、その凹部に軟体動物サルバ類の咽頭腔、尿尿腔の補覆上皮に現われるという *Astrosphära* そつくりの封入体の出た例がある、これに似たものがコロロギの卵囊上皮にも出るというが、その出現するのは繁殖期の分泌機能の一番旺盛な時期であるといわれているので、やはり分泌に関係した一種の封入体と考えてよいと思う。これから類推すると目の丸型にあらわれる封入体の黒点は *Zentriol* かも知れない、胃腸粘膜杯細胞に *Zentriol* が出るという報告があるが、*Zentriol* 乃至 *Zentrosoma* の様なものが分泌産生能に関連しているのかも知れない。

最後に胃癌の *Limitis plastica* の淋巴腺転移巣から採取した標本を供覧したが、組織学的には癌細胞は全く孤在性で何等の組織像も示していない。ギムザ染色標本でも癌細胞であることは解るが、何等の特徴も具えない細胞で、ここまでいわゆる *Anaplasie* が進むとその癌種の診断は困難である。併しこれも細胞学的に位相差顕微鏡で精査すれば、核の一侧に小型の粒のそろつた顆粒が小數集合しているのが認められ、その側が管腔側であるとはいいい切れぬが、腫瘍細胞に方向があり、やはり腺上皮を細胞とする癌であると思われる。

以上の所見を綜合して腺癌が腺様構造をとるには2つの条件が必要であるといえる。腫瘍細胞が同一方向に分裂して、一定方向に2配列するという事と、その腫瘍細胞に分泌能が残つてゐるという事である。いい換れば腺様構造を示す癌腫はある程度の分化を持っているといえる。併しなお *Anaplasie* が進んで分泌排出能を失い、細胞相互の相関関係を失って腺様構造を取り得なくなっても、分泌産生能は最後まで残るのであるから、今迄の様に腺癌の診断の指標を腺様構造におかず、細胞学的に分腺産生能におくならばより広範圍に腺癌の診断を下し得られるものと思う。

(文部省科定研究費による)

60. 細網肉腫の細胞学的研究 (第2報) 大崎完一

(新潟大学医学部病理学教室)

Cytological Studies on Reticulosarcoma (Report II.)

KANICHI OSAKI

細網肉腫の細胞学的特徴を見出し、組織学的診断に資せんとし、前回はその超生体染色及び Golgi 装置所見について報告した。今回は May-Giemsa 染色、今氏銀反応、アルカリ性フオスファターゼ (以下フと略記) について述べる。

May-Giemsa 染色所見: 手術的に剔出された腫瘍及び解剖例について、割面を載物硝子上

に軽く附着させて所謂 Stamp 標本を作り型の如く染色した、細網肉腫細胞は May-Giemsa 所見で 3 型に大別出来る。第一に原形質が概ね不明瞭で多くは裸核状を呈し、細胞密在する部位では核の間は弱塩基性に染っている細胞があげられる。この胞体内に稀に少数の貧食異物及びアズール顆粒の認められるものがある。核は比較的大きく $15\sim 25\mu$ で、形は楕円形又は類円形のものが多いが、他に括れを有するものや分葉形成を見るもの等もあり一様ではない。核色質網は微細な細網構造を呈し、核小体は概ね $1\sim 5$ 個認められ、明瞭に境されておるもの、境界の不鮮明なもの等症例により異なる。多くは淡青色に染まり、大きさも種々で 1.8μ から 5.5μ にも達するものがあり、数の多い場合は概ね小型のものを見るのが常である。形は通常類円形あるいは楕円形を示すが、時にかなりの不規則形も認められる。次にほぼ円形の辺縁明瞭な塩基好性の胞体を有する細網肉腫細胞が見られる。大きさは $12\sim 25\mu$ 程度で、胞体は辺縁部が幾分濃染する傾向を有し、核周に僅少の明庭を認めるものもある。核は $9\sim 27\mu$ 、形はほぼ円形のものが最も多く、又種々の不規則形を呈するものもある。核構造は核糸が繊細で核網の比較的緻密のものと、核糸が前者に比し稍粗大で核網眼の疎なるものとがある。後者はその比率が小で全く認められない例もある。核小体の所見は胞体の不明瞭な細胞のそれと異なる所がない。以上の明かな肉腫細胞に混じて $4.5\sim 7\mu$ の濃染するほぼ円形の小型核を有し、胞体は殆んど認められないかあるいは核周に極く僅かに塩基好性の胞体が見られる細胞が殆んど常に認められるが、その数的比率は症例によりまちまちである。この細胞の核では核網構造は全く検出出来ず、核小体も又認められず、正常細網細胞の核とは著しく異なる像を呈している。演者は本細胞を肉腫細胞の変性し、核濃縮に陥つたものと見做したい。核分裂像は症例により多少の差はあるが毎常これを認める。以上の肉腫細胞に混じて毎常少数ながら正常細網細胞の形態に全く一致する細胞を認める。本細胞には屢々著明な貧食像が見られ、又少数のアズール顆粒を保有している事もある。これは細網肉腫組織中に基質として細網細胞の存在する事を物語っている。細網肉腫細胞のペルオキシダーゼ反応は常に陰性。

今氏銀反応：10 例の細網肉腫の新鮮材料に標準法 A 法、内 5 例には B 法をも実施した。細網肉腫組織内で最も強い反応を呈するのは基質として存在する正常細網細胞である。即ち黒褐色微細の銀顆粒が胞体内に充満しているのを見るが、これは細網細胞に定型的の所見である。細網肉腫細胞の著明に陽性成績を示したものは無処置の 2 例（内 1 例は稍弱い）のみで、他は何れも小範囲に少数の銀顆粒を認めたに過ぎない。検索材料中弱陽性を示す例がかくの如くその大半を占めているのは、実験例が上記の 2 例を除き何れも Nitrogen mustard 注射あるいは X 線照射等を受けた後のものであったためと思われる。これ等の症例は他の検索法でも多かれ少かれ変性像の認められたものである。実験的に家兎に N. M. を注射して後の網内系細胞、ことにリンパ節、脾臓のその今氏銀反応がかなり減弱する事を確認したことも上述の見解を支持する。本反応は細網細胞にのみ特異的なものでないのて本反応の陽性であるゆえを以て直

ちに細網肉腫との診断を下すことは出来ない。

アルカリ性フ反応： 検索方法としては高松、Gomori の原法及びこれの前田氏変法、直良の報告した方法を用いた。検索したのはアルカリ性フ反応の中グリセロリン酸ソーダを基質とするモノフォスファターゼである。実験材料として 10 例の細網肉腫細胞のフ反応は 5 例では全く陰性であり、その他の例では大部分の肉腫細胞には陰性であるが、極一部にフ反応陽性のものを認めた。斯る細胞には毛細血管の周囲に存在するものと毛細血管とは全く関係なく散在性に認められるものがある。その他肉腫細胞が結合織及び筋組織の間に浸潤性に増殖した 1 例ではその部位が瀰漫性にフ反応陽性であった。5 例では肉腫の基質として結合織の多く認められる部位があったが、斯る部位ではフ反応弱陽性乃至中等度弱性であった。なお肉腫組織中の毛細血管には常にフ反応陽性であった。

前回及び只今報告した以上の如き細胞学的検索成績から、細網肉腫細胞は超生体染色及び May-Giemsa 染色所見に特異な像を示す他、今氏銀反応陽性、ペロオキゲンダーゼ反応陰性等諸種の特徴ある性質を有することが明かで、これらの所見から類似の肉腫との鑑別が可能であると考えらる。

(文部省科学研究費による)

61. 瀰漫性脳腫瘍の病理組織学的体系化 所 安 夫、園 師 二 雄

(東京医科大学病理学教室)

Systematization of the Patho-histology of the Diffuse Brain

Tumors. YASUO TOKORO, TSUGUO ZUSHI

発育形式に重点を置いて脳腫瘍を観察する時、稀年瀰漫性に広汎な領域を侵す腫瘍型が見出され、それは生前兎角典型的脳腫瘍症状をかき診断はあるいは早発性痴呆症あるいは脳炎と五里霧中にさまよう事実を知る。瀰漫性脳腫瘍（以下 D.H.T）は同時に又脳腫瘍の転移惹起能や原発性多発性脳腫瘍と共通の視野で眺めらるべきである。狭義の D.H.T は、神経性即ちグリア性の腫瘍（Diffuse Gliomatose）に相当するが、広い見地に立つと間葉性その他の特殊型も含まれ、対象は思った程簡素ではない。余は今日迄に輯集した脳腫瘍材料を土台にその病理組織学的体系化をこころみた。余の類型観（別表）は要するに、瀰漫性増殖を蒙る領域と増殖浸潤する腫瘍細胞との両因子を組み合せたもので第一型より第七型に及ぶ、浸潤領域は便宜上これを脳質とその軟膜とに大別し、前者にあつては、まづ大脳半球と脳幹部脊髄とに細分し、更に大脳半球は主として脳室周辺部と半球の広範域とに分つた。軟膜はこれを一次性及二次性とに区別したがここにこそ大きな問題性がひそむ。脳質にあっては二次性の瀰漫性は殆んど考慮に価せず、真に例外的産物として Hassin-Weinberger その他の encephalitic form of diffuse metastatic carcinoma があげられるにすぎない。増殖浸潤する組織は殆んどグリア

性に限られ神経細胞や Schwann 鞘細胞乃至間葉要素は散発的に文献界を点綴するのみ。まして神経性と間葉性との混合湖莖型は類型観の理論産物にすぎない。この類型表からえられた成績の概要なるものを摘録すると次の如くなる。第 (1)~(3) 型すなわち Gliomatosis cerebri は 3 型共興味深く、(1)(2) 型はその浸潤型式に偉彩を放ちとりわけその成り立ちに関する Ventrikel matrix の意味を Ostertag 的に浮彫りさせるが、いづれも稀有である (3) 型は比較的多くその代表は diffuse hypertrophy of brain-stem である。組織学的には Glioblastoma 乃至 Astrocytoma でありむしろ異型性に乏しい。Gliomatosis meningeae すなわち (4)(5) 型の裡では (4) 型がその大半を占め (5) 型すなわち primary meningeal Gliomatosis はのちにのべる如くむしろその存在が疑わしい。

換言すれば diffuse meningeal Gliomatosis は殆んど全て結節型の続発性脳膜浸潤に当る。(4) 型の組織像は大部分が Medulloblastoma で 例外的に Glioma 及び Paraglioma のある型でもよい。これはまた、別の視野から見れば固有の脳腫瘍の脳内転移現象の一表現にすぎず、事実 Glioma の intradural metastasis は殆んどすい膜に限られている。Medulloblastoma のこの性格は腫瘍学の通念を端的につけるがいわゆる Glioblastoma multiforme が予想に反して多々たる脳内転移能を示す事は一見奇異感をよぶけれど、それは顔面通りに受けとれない。元来、固有の神経性腫瘍は点の転移を殆んど惹起しえず、よし intradural の転移にしるそれは実は連続的浸潤の Close up か若くは原発性多発性に他ならない、良性悪性如何を問はず間葉性湖莖型 (6)(7) 型は脳、脳膜いづれにも誠に稀有である。とりわけ (6) 型は例外で概ね (7) 型の延長にすぎない。(7) 型は余も又 Sarcomatosis と Melanocytoblastosis として経験しているが、この他に Lipomatosis (Baker-Adams) や Angiomatosis が真に稀有に認められ、更に珍奇な Meningiomatosis すらあり得る。脳の湖莖性神経鞘腫症も文献上の一神秘であろう。以上 (D.H.T) について一応の見通しをえたから、最後に脳及びすい膜の湖莖型を総括する。

【Ⅰ】湖莖性脳脊髄腫瘍 (1.2.3.6. 各型) の総括 肉眼的には、只光沢や色や硬度にいさかなみならぬニュアンスを漂はせるが、腫脹肥大は部分のみを犠牲にせず極めて平衡を保つ、組織学的にも生理的細胞構築の中に多少とも浸潤増殖は協調的に進行し、屢々局所因子 (Local-faktor) の影響を蒙り、Neurospongium は異型化の強くない限り質的破壊は少い。病理発生を要約するとそれは原基の湖莖性と増殖の湖莖性との合併に求められる。原基の湖莖性は一方広汎な領域に跨る先天性の細胞構成異常、他方多発散在せる異常構成細胞域の相互の融合の両者をふくみ、増殖の湖莖性は一方浸潤現象の特異性、他方予想される Induktion に覘える。

【Ⅱ】湖莖性脳脊髄膜腫瘍 (4.5.7 各型) の総括 この領域の興味の中心は、一は原発性すい膜 Gliomatosis の存在如何に、他はすい膜の Gliomatosis と Sarcomatosis の識別の問題にかかわる。さて最初の問題を慎重に吟味した結果、現在第 5 型の存在は極めて疑わしいという

結論に達した。成程若干の所見，すなわち脳膜内のグリア細胞 (Wohlbach, 所その他)，胎生期後暫時小脳表在性顆粒層が脳膜内に保存される事実 (Schmincke), Neuralcrest の脳膜形成への関与 (Harvey-Bur その他) 等は第5型の理論的可能性をつける。然し Mahon が集めた92例の潮蔓性すい膜腫瘍を仔細に点検すると，その70例以上は明らかに二次性 Gliomatosis で9例は Sarcomatosis, 残余の12例も大半第(5)型の資格なく有名な Connor-Cushing の例も Mahon の例も二次性格を完全に否定されない。最後の問題すなわち膠腫症と肉腫症との識別には前提条件として脳膜という環境，胎生期脳膜におけるグリア間葉両者の交錯 脳膜や黒芽細胞や Hortegaglia の由来等が考慮されねばならぬ。なお Achromatic の Melanocytoblastosis が Sarcomatosis として出現する可能性もあり，余もまた1例経験した，
(文部省科学研究による)

62. 口腔周辺特に唾液腺の所謂内皮腫について (第二報)

谷内泰寛 (新潟大学医学部病理学教室)

On the So-called Endothelioma of the Oral Cavity and Salivary Gland. YASUHIRO TANIUCHI

演者は昨年の本学会において73例の口腔周辺特に唾液腺の所謂内皮腫について報告したが，更にその後30例の本腫瘍及び耳上腺，顎下腺の腫瘍及び痛腫4例を追加検索し得たので，今回は主として所謂内皮腫の組織発生について報告する次第である。

実験成績： 先づ耳下腺の所謂内皮腫については，発生の年齢的ならびに性的関係，19歳～68歳，平均41歳，男20名，女23名，腫瘍発見までの経過：5ヶ月～20年，平均6年。発生の分布：左22例，右23例。

腫瘍内に出現する組織の種類：所謂内皮腫の組織学的所見は極めて多種多様で変化に富むが，腫瘍内に出現する組織の種類につき検索すると次のようなものがある。i) 上皮組織：a) 線組織(+) b) 上皮組織(++) ii) 支柱組織：a) 線維性結合組織(+) b) 膠様組織(+) c) 網状様組織(++) d) 弾力線維(+) e) 脂肪組織(±) f) 色素組織(-) g) 内皮組織(-) h) 軟骨(様)組織(+) i) 骨組織(±) iii) 淋巴組織(-) iv) 血管，淋巴管(±) v) 筋組織(-) vi) 神経組織(-)。

唾液腺との相互関係： 検索例の臨床的記載は大抵不十分であるが，大部分は厚い被膜に依り周囲腺組織に境せられているが，唯2～3の例では腺組織と腫瘍組織とが一緒に厚い結合組織に包まれて混在しているもの及び腺組織と腫瘍組織との間に明らかな境界のないものを認めた。又腫瘍細胞と唾液腺との移行を疑はしめる像を少数例に認めたが，大多数の例では移行像を認めなかった。

組織の分化度：上皮組織として扁平上皮は量的には差違があっても、過半数の例で見出され、そのうち3例に明瞭なケラトヒヤリン顆粒を認めた。腺様組織は大部分胎生期の腺組織と似ているが、少数例に成人の排泄管と同様な構造を有する腺組織が認められた。線維組織は一般に鬆粗で、細胞成分に乏しく、胎生期線維組織を思わせる。

なお顎下腺及び口蓋、眼瞼部の所謂内皮腫についても上述の耳下腺腫瘍と略々同様な関係を示している。又顎下腺、口蓋及び顎骨部附近から発生し、従来円柱腫又は淋巴管内皮腫その他の名で呼ばれているものには、所謂内皮腫に見られるような、粘液様組織、軟骨様組織は殆んど認めらず、又腫瘍細胞には多形性なく、円形又は多角形性の略同様な形態を有する細胞からなっている。且つ本腫瘍の発生が発見されるまでの経過期間は短かく、10日から2年、平均4ヶ月であり、再発し易く、悪性度強く、4例は単純癌又は腺癌となって居り、唾液腺の所謂内皮腫とは明に区別される可きものである。

考接及び総括：耳下腺及び他の口腔周辺における耳下腺の所謂内皮腫と同様な組織構造を示す腫瘍の組織発生に関しては、従来胎生の迷芽説及び後天性発生説等があるが、それ等の中でも前者に関しては、迷芽の時期及び種類に関しては諸説紛々として未だ定説を見ない。しかし後天性発生説については、耳下腺及び顎下腺の腫瘍又は癌腫の構造は唾液腺の所謂内皮腫より簡単な構造を示して居り、粘液様組織、軟骨様組織を認めない事及び唾液腺の所謂内皮腫と正常唾液腺との直接移行像を認めない事等から否定出来る。胎生の迷芽説に関しては、演者は本腫瘍の 1) 発生は壮年者に多い。2) 性的には差違がない。3) 顔面左右同頻度に発生する。4) 発生部位は耳下腺又は顎下腺の周囲に多い。5) 唾液腺とは移行像が殆んどない。6) 組織の分化度は未熟のことが多い。(但し核分裂像は認められない)、以上の事から本腫瘍は将来唾液腺特に耳下腺又は顎下腺となる口腔領域における外胚葉性原基の發育障碍及び胚芽迷入に依り発生し、その發育障碍の時期ならびに迷芽の種類に依り種々の組織構造を示すものであると考える。又顎下腺、口蓋及び顎骨附近から発生し、従来淋巴管内皮細胞腫その他の名で呼ばれて来たものは、その組織構造、発現までの時間、再発し易く且つ悪性化の強い事等から、唾液腺の所謂内皮腫とは明らかに異なるもので、未熟な腺組織から発生する上皮腫である事が明らかである。

(文部省科学研究費による)

63. 所謂唾液腺混合腫瘍の組織発生について

島田義弘, 太田邦夫

On Histogenesis of the So-called "Mixed Tumor" of the Salivary Glands YOHIIHIRO SHIMADA, KUNIO OOTA

(Department of Pathology, Tokyo Medical and Dental College)

The histogenesis of the so-called mixed tumor of the salivary glands are still obscure. The obscurity is mainly concerned with the interrelation between its epithelial and stromal components. The present study aims at solution of this problematic point. Special attention should be called to the fact that essentially similar neoplasms have been found at various sites other than the salivary glands, i.e., in the skin, lacrimal glands, breast, nasopharynx and bronchus.

Material studied are roughly classified as in the table below. Purely epithelial tumors and malignancies are included, because their histologic features furnish good materials for the study of stromal development.

	Parotid	Submax.	Subling.	Palate 15	Alveolar region	Lip		Other sites	Total
						upper	lower		
Typical mixed-tumor	16	2	0	15	2	3	0	0	38
Adenoma and epithelioma	6	4	2	9	4	0	0	0	25
Low malignant epithelial tumor	3	3	3	8	5	0	1	6	29
Total	25	9	32	23	11	3	1	6	92

Methods: Serial sections from paraffine blocks were stained with various stains, including fat stain, silver methods, mucicarmine, Best's carmine and periodic-acid leuco-fuchsin method (Lillie).

1. Epithelial elements are either adenomatous-tubular or solid-alveolar. There are continuous transition between these two types. In most examples they assume lobular feature. Accumulation of secretion causes micro- or macro-cyst formation intraductally and also intraepithelially. Cystic contents often differ from each other in their staining characters. Intraductal contents shows usually more marked mucus reaction than intraepithelial one.

Intra-epithelial cystic accumulation of secreting material causes degeneration of the epithelial wall and the mass flows out, breaking up the basement membrane. Thus the material comes into direct contact with the stroma. After break-down of basement membrane neoplastic cell groups are settled among the homogenous masses spread in the spaces where there has been formerly stroma. Neoplastic cells may undergo regressive changes, and show pycnotic appearance. Finally the epithelial cells disappear and only nuclear debris remain.

In some solid epithelial alveoles similar processes occur without cyst formation; diffuse intercellular accumulation causes loosening of the epithelial masses. Individual epithelial cells become suspended in the secreted mass, and in the end they fade away, leaving mucin.

2. Primary stroma: The capsules are fairly well developed. They may be broken relatively often by expanding tumor growth. Original character of the stroma does not differ from that of other benign epithelial tumor in general. The connective tissue stroma varies in amount. In densely packed cellular areas they are mostly delicate and have rich vascularity. Clusters and cords of epithelial cells may not necessarily have definite basement membrane. However, generally speaking, stromas are considerably rich in amount, and distinct basement membranes are formed. Distribution and quantity of blood vessels are very variable.

3. Stromal reaction owing to epithelial secretion: Modification of the stroma, which characterizes this type of neoplasmas, occurs principally as organizing processes of perivascular stroma upon the epithelial secretion masses, often including degenerating epithelial cells. Extent and further metaplastic differentiation of this organizing stroma depend much upon the nature of the secretion and vascularity of the reacting tissues.

In most cases mesenchymal cells migrate from perivascular spaces into the secreted masses directly in contact with the stroma. These cells are spindle-shaped or round, and sometimes they show stellate shape with several processes. Although they resemble in the first appearance the neoplastic epithelial cells, especially when they are round in shape, their relatively large vesicular nuclei, a few prominent nucleoli and pleomorphic transition from the perivascular mesenchymal cells make it possible to distinguish them from the epithelial elements. These stimulated mesenchymal cells may be fibroblasts or histiocytes.

Sometimes remarkable proliferation of blood vessels takes place. Young capillary buds extend themselves into the secreted mass followed by spindle-shaped perivascular mesenchymal cells. Delicately bundles of argentophilic fibers are newly formed as the capillaries advance into the mucinous masses. Thus the fibrilloplastic organization has always direct connection with the original stroma. With the advance of time, basophilic secreted masses will be changed into eosinophilic colloid-like substances. Some of them do not elude an organizing process and may be regarded as relatively harmless substance. Epithelial cells will be packed in the gel to form a temporary cartilage like mass, but, in time, they fade away, and fragments of the homogenous gel will be scattered in the stroma. They never form a definite chondroid mass. Usually, the neoplastic epithelial cells and some of the mesenchymal elements undergo regressive change, while some others of the latter cells continue to proliferate. Argentophilic fibers are increased and hypertrophied. Mesenchymal cells become hypertrophic, storing glycogen, pericellular area becoming dense with fibers immersed in the secreted masses. Thus a

sort of pseudo-cartilaginous appearance is established.

If the original connective tissue stroma is diffusely immersed in the secreted masses, collagen fibers are separated from each other. Sol-gel conversion of the masses causes also another kind of pseudo-cartilaginous feature.

Metaplastic cartilage may also be found in the mesenchymal proliferation proper in the adjacent areas, independent of the organization of the secreted masses.

In one tumor of adenoma type, such organizing processes are entirely missed. A diffuse mucinous infiltration makes up an appearance just like that of an adeno-carcinoma gelatinosum of the stomach. Particularly prominent mucus reaction of the secreted masses is notable. In general, extent, type and differentiation of the organizing tissue vary much from case to case. The more the secretion is mucinous in character the less intensive is the organization process, and the highly mucinous masses remain independent in the stroma, while the more serous the secretion is, the more vigorously occurs the organizing stromal reaction.

In the so-called mixed tumors their epithelial secretions may be variable in considerably wide range in character, although in most cases they tend to be rather more albuminous than mucinous. Epithelial neoplasms originating in various parts, other than the parotid region, may be modified by way of organization of their secretion in similar fashion.

Fibrous stroma, long immersed in mucous secretion often undergo hyalinous change. This process seems to develop almost a-cellularly.

Occasionally we have examples of the so called "hyalinized adenomas or epitheliomas" which are composed mainly of hyalinized masses and a little epithelial growth. Their histogenesis may be as follows: epithelial cells undergo degenerative process by their mucus-secretion in the earlier stage, and organizing processes occur strongly, but without completely disposing of the mucus, which latter immerses the newly formed collagen fibers. The collagen fibers become swollen and after a long course make a densely hyalinous mass.

Rarely adipose and bone tissues may be found. Adipose tissue should be regarded as normal one entrapped in the tumor. The bone tissues are either found in the capsule and regarded as extension of adjacent maxillary bone or metaplastic formation developed in the organizing tissues.

Discussion: Ehrich (1906), Böttner (1921), Ewing (1940), Allen (1940), and many other adherents of the theory of simple epithelial origin of the so-called mixed tumor of the salivary glands understand the myxomatous and cartilaginous parts of the tumor as products of the epithelial components only. We are definitely against them because we could demonstrate production of argentophilic fibers in these parts by organizing emigrating mesenchymal cells, originating from the perivascular stroma.

Sheldon (1943) has laid weight on the epithelium and basket cells, particularly the latter, and regarded the so-called mixed tumors as organoid tumors. But his "myoepithelioms" are mesenchymal fibroblast-like cells, which have peculiar

relation to the argentophilic fibers. They may really be a frankly mesenchymal cells.

Ogata and Mitamura (1931), and Helpert and Tool (1947) believed that these tumors originated from certain pluripotent ectodermal cells of early embryonal life. According to them true transition exists between the epithelial and mesenchymal elements. This view has long been discarded by many. We also see no such transition; the epithelial cells are neoplastic, while the mesenchymal ones are derived from the stroma.

Thoma (1944) thought them as true mixed tumors. But, the mesenchymal tumor-like parts are not found alone, and their development as definite organizing tissues has been made clear in our present study.

Ono (1937) and Hirano (1938) described that myxomatous feature of these tumors were formed of secreted masses and emigrating mesenchymal cells, and that chondromatous parts developed from immersed connective tissue stroma. We agree with them principally, but their materials and analysis are rather inconclusive.

Conclusion: So-called mixed tumor of the salivary glands are epithelial neoplasms which have fairly characteristic secreting activity, and their secretions tend to be more albuminous than mucinous. The myxomatous parts are formed mainly by mesenchymal organizing cells, and sometimes of degenerative secreting cells. The chondromatous parts are either products of degenerating process in the myxomatous parts or transformed connective tissue stroma immersed in the secreted masses.

So-called "mixed tumors" originate, in the majority, from the secreting parts or the ductlets of the salivary glands, but, epithelial neoplasms originating from the other parts of the body can be transformed in the same manner, provided that their secretion have similar character.

64. 上顎腫瘍の研究 (第二報) 芝 茂, 久島環哉, 馬場為義

(大阪大学微生物病研究所附属病院外科, 大阪市立医科大学病理学教室)

Studies on the Maxillary Tumors. (Second Report). SHIGERU SHIBA, KWANYA KUSHIMA, TAMEYOSHI BABA

取扱った 126 例の内容は第1, 2, 3 表の通りで, 組織像を精査し得た 59 例中 50 例が癌腫で, その中充実性癌が 47 例ある。

第1表 取扱いし上顎腫瘍症例

		治 療 症 例	
治療を施さ ざる症例	他で初療を 受けし症例	初療以来取扱いし症例	
		ラヂウム 療 法 例	手術・ラヂウ ム併用療法例
29	40	22	35
		57	
		97	
126			

第2表 上顎腫瘍の種類 (病理組織学的並に臨床診断による)

	癌 腫 肉	腫 肉 反 腫	腫 肉 反 腫	の 他	計
洞内より発生したと思われる腫瘍	106 (81.1%)	4	5	0	115 (91.3%)
洞外より発生したと思われる腫瘍	8	1	0	2	11
計	114 (90.5%)	5	5	2	126

第3表 組織像を精査し得た 59 例の種類

種類	単 純 癌	4	47	50 (84.7%)
	扁平上皮癌	43	(94.0%)	
腫	腺 癌		0	3
	混 合 型		1	
	結 核 腫		2	
肉 腫	紡錘形細胞肉腫		1	5
	線 維 肉 腫		1	
	淋 巴 肉 腫		1	
内 腫	内 皮 腫			1
	そ の 他			
計			59	

第4表 充実性癌の種類

組織型	I	II	III	IV	計
例 数	4	5	18	21	48

充実性癌を第一報の如く4型に分けるとⅡ・Ⅳ型が多い。(第4表) 但し我々は可及的種々の部位から組織標本を作成したが、組織像は常に一様のもに限定訳ではないので、その中最も多く部分を占める型によって組織型を決定した。

再発症例で経過を追って標本を作成した13例中8例に組織型の変化を認めた。6例はⅣ型の方に2例はⅡ型の方に転移していた。腫瘍の主な占拠部位と組織型との関係(手術症例): 第5表の如く、特定の分割に特定の組織型が多いという様な結果は見られない。

第5表 腫瘍発生分割と組織型

組織型	主として上分割	上下両分割	主として下分割	計
I	1	1	1	3
II	0	1	1	2
III	4	5	4	13
IV	4	5	4	13
計	9	12	10	31

局所再発迄の期間と組織型との関係は、Ⅳ型に再発が早い様に思われる。(第6表)

第6表 局所再発迄の期間と組織型との関係

組織型	1ヶ月以内	1ヶ月～2ヶ月	2ヶ月～3ヶ月	3ヶ月～4ヶ月	4ヶ月～6ヶ月	6ヶ月～8ヶ月	8ヶ月～10ヶ月	10ヶ月～1年	計
I	0	1	0	2	0	0	0	0	3
II	0	0	0	0	0	0	0	1	1
III	1	1	3	1	0	1	1	0	8
IV	3	4	0	1	0	0	0	0	8
計	4	6	3	4	0	1	1	1	20

組織型と予後との関係(第7表): 1年以内死亡者はⅣ型に多く、1年以上生存し得た者はⅡ・Ⅲ型に多い。

第 7 表 31 例中 28 例の組織型と予後との関係

組 織 型	1 年以内死亡者	1 年以上生存者	経過 1 年以内の者	計
I	2	0	1	3
II	0	2	0	2
III	3	4	4	11
IV	8	2	2	12
計	13	8	7	28

第 6・7 表の成績は、上顎全切除とラヂウムとの併用療法の結果であるから、簡単にラヂウムの効果を云々する事は危険であるが、切除の難易に直接関係する腫瘍の占拠部位による分類では上下両分割における発生数は略同数であり、組織型も II・III 型と IV 型の 2 群に分けると略同数で、しかも分割部位と組織型に特定の関係のない症例を同一人が手術したのであるから、II・III 型がラヂウムにより比較的治療し易いのではないかと思う。

上顎全切除時、顎下部、側頸部の所属淋巴結節を廓清し、その転移状況を見るに、第 8 表の如く転移は少い。

治療後、顎下部、側頸部の淋巴結節腫脹を認めた症例の中廓清したものの転移情況は、第 9 表の如く転移率が高い。特に反対側。

第 8 表 上顎腫瘍手術時の患側顎下及頸部淋巴結節転移状況

(1) 症 例 数				(2) 淋 巴 結 節 数		
腫脹なし	腫 脹 あ り		不 明	計	転移なし	転移あり
	転移なし	転移あり				
4	25	4	3	36	156	7
	29					163

第 9 表 治療後腫脹し廓清せる淋巴結節転移状況

(1) 症 例 数				(2) 淋 巴 結 節 数		
患 側	転移なし	転移あり	計	患 側	転移なし	転移あり
患 側	2	2	4	患 側	6	5
反 対 側	0	4	4	反 対 側	32	13
計	2	6	8	計	38	18

充実性中心癌治療の難易に就いて第 10 表の 5 因子を拾いあげ、上記成績を基として簡単に考察を加えて見る。

順序は前後するが、病理学的所見から見た悪性度については本症の場合には組織像を中心としたものが問題になると思うが、腫瘍の一部から採取した少い標本で全てを律する事は危険で

あり、又本症の発生部位の関係から、炎症、圧迫等による癌細胞の形態学的変形が加はり易い事も考慮し慎重を期すべきである。Ⅰ・Ⅱ型附近がⅣ型に比し予後良好との成績から推すと、病理組織学的悪性度と治療の難易と云う事の差に示唆する所があると思う。

第 10 表 治療の難易に関係する因子

1	手術的切除の難易
2	組織像を中心とした病理学的悪性度
3	腫瘍に対するラジウムの治療効果
4	転移の情况
5	その他（腫瘍発見の時期、患者の一般状態等）

ラジウムの治療効果については前述した。

リンパ結節転移は比較的少いから、手術時の廓清により殆んど除去され得ると思はれるが、その後の再腫脹には徹底した廓清と放射線療法が要求されると思う。

手術的切除の難易は第一報の通り、上顎の腫瘍が切除困難であるが、これに関連して、該部における腫瘍の蔓延状況を術前に予知する事が必要となる。この目的に、レ線像よりも眼窩下神経知覚クロナキシーの測定が診断学的意義を有する事は、第一報で少し言及し、その後上顎洞炎、節骨洞炎等との比較研究を行い第 69 回近畿外科学会に発表したが、その成績を要約すれば第 11 表となる。

第 11 表 眼窩下神経の知覚クロナキシー検査成績

(1) 上顎腫瘍患者					(2) 上顎洞炎・篩骨洞炎患者				
知覚クロナ キシー値	眼窩底骨 部異常なし	眼窩底骨部に侵襲あり		計	手術前	手術後		計	
		眼窩下管 も侵される	眼窩下管 異常なし			1 週以内	1 年以上		
増大	0	10	0	10	0	0	2	2	
正常	4	1*	2	7	12	5	0	17	
減少	0	1	0	1	0	0	0	0	
計	4	12	2			5	2		
		14			12	7		19	

* Rheobase 増大す

従って、我々は本検査法を眼窩底骨部への腫瘍侵襲の有無を決定する一新診断法として提唱したいのである。更に又本法を、組織型との相関々係の下に眼窩内容除去術を行うべきか否かの適応決定の一指針ともしたいのである。上顎癌特に晩期のものの中には相当数に眼窩内容除去術を併用すべき症例があると考えるが、我々が現在迄に経験した 6 例の成績から見て、適応を認めた時は行うべき療法であると思う。

65. 骨の巨細胞腫瘍と血管腫との組織像の比較 木村哲二, 木村隆吉

(東京慈恵会医科大学, 木村研究室)

Comparison of Histological Features of Giant Cell Tumor of the Bone and Haemangioma. TETSUJI KIMURA, RYUKICHI KIMURA

文中略字: T は腫瘍, GC は巨細胞, GCT は巨細胞腫瘍, OS は骨芽細胞性肉腫, Gf は格子状 (又は嗜銀) 線維。

骨 GCT の主体部は長短紡錘形細胞集合部 (細胞部と略) と多数の混在で, その部の Gf は細管状, 輪状配列 (管像と略) を示す所が多い, この管像は血管腫では著明に見られ又 Gf は細血管壁に接着しあるいは血管腔内にある, これ等の点か GCT に血管腫の性格が考えられる事を以前にのべた。今回は GCT 細胞部に似た組織像の線維胞や肉芽の Gf を比較した, 又普通の血管腫では GC は殆んど見ないのに GCT で多数に出るのは, 骨 T に何か特別の性質があって血管性でなくても Gf の管像が出るかの疑いがあるので, 2, 3 の骨 T について比較した。

私共の OS は所謂 Osteogenic Sarcoma 乃至 osteoblastic S. とする。この OS の細胞部は一般に中等大不正紡錘, 方形細胞のやや粗開配列で相当多形性もある。この部の Gf はやや少く不正で管像はない, 唯不全軟骨部周辺の幼軟骨部では軟骨細胞を囲み淡黒褐染状像があるが, これは判然たる黒色線維でなく屢々点状に見られ空中に軟骨細胞が一杯につまっておる, 血管腫や GCT では管状輪状 Gf にやや膨大した細胞が内皮様に接着し中心に多少の腔状部がある。OS の線維腫像部は Gf 出現はやや多く太く T 細胞間を直走またはやや迂曲するが管像はない, Ewing 氏 T の Gf は甚だ少いか殆んど無で無論管像はない。すなわち GCT 以外の上記の骨 T では GCT や血管腫の様な Gf の管像を見ない。

骨以外の部の線維腫では一般に更に線維形成が強くなり, Gf は多く太いが管像はない。幼肉芽組織では血管周囲には無論管像はあるが, その他は細く少く散在状で古くなれば太く多くなるが管像はない。密血管性肉芽部の管像はその著明で血管腫に類似するが鼻腔では屢々見られる, 血管腫や肉芽の所見から管像は細血管集合の特徴であり, GCT で管像が相当広く所々に出る事はその血管腫の性格の現われと考えざるを得ない。

次に私共は骨 T の GC に就きのべたい, GCT の GC は多数のやや小形の均等核を持つ所謂 Epulis 型 GC で, その殆んど像部は管像を示す Gf に接着しあるいは Gf に囲まれた腔内に出る事から, この種の GC の血管由来をのべた事がある。所で OS に屢々出る GC はやや小形で核数も少く (5, 6 ケ位まで) あるいは多核というより濃染した不正形巨核を有し, この GC 像の相異は屢々 GCT と OS との判別に注意せられる, 私共は大部分は GCT で定型的 Epulis 型 GC が多数に見られる切片の 1 部に相当広く OS に見る巨核性 GC 出現が少くないのを見た, もしこの部のみを見た何人も GCT を否定し OS とするだろう。GCT と OS は混在出現

するかあるいは GCT が悪化すれば OS あるいは OS 類似像になるのか、この問題は多くの材料を検査して後判定したい、われわれが驚くのはこの巨核性 GC が Epulis 型 GC と同じく血管壁に接着しあるいは腔内にあって、血管由来と認められる像である。私共は OS に出る巨核性 GC は T 細胞すなわち骨芽細胞の Syncytium 性あるいは Plasmodien 性の者と考えていた、今その血管由来像を見て骨に見る GC は凡て血管由来ではないかと思うたが、これも今後精検したい。しかし GCT の多核性 GC の外に結核病巣の GC、所謂物性 GC 等も血管由来と思う私は、少く共多核性の Epulis GC は血管由来と見たいと想像した、所がこの想像は直ちに破られた。最近 Riedel's Struma で腺胞内に大小多数の多核性 GC 出現を見た、現在種々の点からこの GC を血管由来と見る根拠はない、従来の所説の如く腺上皮融合と認めざるを得ない。

実に全く同形と思われる GC でさえ由来は同じでない、細胞の形態のみから組織発生的由来の判断は誠にむづかしい、殊に T 細胞の如く千変万化する細胞に対し私自身の知見の乏しい事を恥ぢる。唯 T 殊に人体 T のあらゆる多数の材料と取組んで必死の努力をする事のみが、少しずつでも人体 T についての正確な判断に近づかしめてくれる事と思う。

附 議

武蔵幸治： 私もまた新教授が先生に告白されました心境と全く同一気持ちで先生のお話を拝聴いたしました。先生が御解説になられました模型図について愚忽を申述べさせていただきます。

先生が巨細胞特に管腔を囲んで配列している細胞の周囲に銀線維が管状に見えるといわれました部分には、充分厚い標本に銀染色を施したものについて見るならば、恐らく基底膜形成が認められるのではないかと思います。そのような場合には、腫瘍名を血管内皮腫と呼んだ方が、後の混乱を来すことが少ないのではないのでしょうか。

木村哲二： 武蔵教授に、私は巨細胞性腫瘍の切片内に骨芽肉腫内に出る巨核性巨細胞と同じ形の巨細胞が血管内皮性と思われる像を見たというたのです、内皮腫という語に私は悪性化した血管腫に使用せられておる様に解するので、これは血管肉腫といえよと思うています。

66. セミノーム、ヂスジャーミノーム及び此等に関連する

諸種の腫瘍 ビー・ブラックシェファー、神部誠一

Seminoma, Dysgerminoma and Related Tumors.

B. BLACK-SCHAFFER, SEIICHI KAMBE

(Path. Dept. of Hiroshima A. B. C. C.)

It was established from a study¹⁾ of 922 tumors of the testis collected at the Army Institute of Pathology in Washington, D.C., U. S. A., between October, 1940 and May, 1946 that 96 per cent could be classified as seminoma, embryonal carcinoma, teratoma or teratocarcinoma. One per cent were interstitial cell tumors and three per cent were rare or unclassifiable varieties.

Of 3,261 biopsies sent from various hospitals in Hiroshima during the past 3¹/₄ years, nine revealed primary testicular and thirteen ovarian tumors. These do not include the cystadenomas.

In this paper there is briefly set forth the histogenetic relationships: 1. Between seminoma and dysgerminoma. 2. Of seminoma to embryonal carcinoma, 3. Dysgerminoma to choriocarcinoma (non-placental).

Ewing²⁾ stated that (1) all the common testicular tumors arise from teratomas and (2) that histologically uniform neoplasms represent a one-sided development from teratoma. Chevassu,³⁾ on the other hand, taught that the seminoma does not arise from a teratoma.

Current opinion in the United States of America holds that the seminoma does not arise from the seminiferous epithelium, but from primordial gonad cells as does the dysgerminoma.

Seminoma and Dysgerminoma. Seminoma and dysgerminoma are similar in the following histologic aspects: 1. Round or polyhedral, centrally located nuclei with evenly dispersed chromatin, and sharp cell borders with clear cytoplasm. 2. Absence of differentiated glandular structures. 3. The cells are arranged in unorganized masses or cords divided by trabeculae of connective tissue stroma.

These two tumors are thought to have an identical origin and should be called "germinoma." Their clinical behavior reveals that they are relatively benign in nature compared with the embryonal carcinoma or teratocarcinoma.

Seminoma (2 cases) and Embryonal Carcinoma (2 cases). One seminoma was typical, the other somewhat atypical. The second tumor metastasized to the inguinal lymph nodes. A testicular biopsy of this seminoma revealed in some areas typical structure, except for numerous mitoses, and in other areas a tendency to form glandular structures.

Friedman and Moore suggested for this type of seminoma the term "seminoid carcinoma." This type gives a poorer prognosis in respect to longevity than the typical seminoma.

Embryonal carcinomas have been confused with seminomas, despite a distinct difference in the fundamental cell type, and clinical behavior. "Embryonal carcinoma" includes, among other types, "embryonal adenocarcinoma" and "papillary adenocarcinoma." Even choriocarcinoma (non-placental) belongs as a subgroup in this division.

We present two cases of "embryonal carcinoma," one adenocarcinoma, and the other papillary.

Choriocarcinoma (non-placental). Recent study¹⁾ disclosed that foci of choriocarcinoma may occur in seminomas, dysgerminomas and embryonal carcinomas of both testis and ovary. Because of this, it is proposed that choriocarcinoma should be considered a sub-variety of the embryonal carcinoma. The common secondary sequelae of choriocarcinoma: gynecomastia and related changes in the

endocrine glands are associated as often with embryonal carcinoma as with chorioepithelioma.

Our single case arises from a dysgerminoma of ovary. The tumor metastasized to the omental lymph nodes, which grossly were hemorrhagic. Microscopic study of a metastasis revealed a characteristic choriocarcinoma. Syncycial trophoblastic cells were prominent. The patient died two days after the operation, and clinical data are inadequate for presentation.

Summary: 1. Seminoma and dysgerminoma are histogenetically identical. 2. Seminoma and embryonal carcinoma are histologically distinct tumors, except for an occasional transitional type. 3. Non-placental choriocarcinoma is one of the sub-varieties of embryonal carcinoma.

References: 1. Friedman, N. B., Moore, R. A.: Tumor of the Testis, A Report on 922 Cases, The Military Surgeon, Vol. 99, pp. 573, Nov., 1946. 2. Ewing, J., Neoplastic Diseases. 3. Chevassu, M., Thesis of Paris, No. 193., 1906.

附 議

木村哲二: セミノーム (S) は primordial germ cell からできるので曲精管上皮からではないとの御話でしたが、私も S は primordial germ cell からできると思うていましたが、(a) この p. g. cell が奇形的に睾丸内に残っている者ですか、又は (b) 精上皮から p. g. cell ができてからの腫瘍か? どちらでしょうか、もし (a) とするならば残在 p. g. cell 群を見出される者ですかおききします、又 S 中に屢々腺癌像も混在すると思われるので、或は精上皮→腺癌→S の移行もあるのではないかと疑うてきております。この点について御教示を願いたい。

又 S と Dysgerminoma は同じ組織発生の者と私も思いますが、私は S の悪度が強く Dysgerminoma の悪度が甚だ弱い事について何かの御意見をききたい。

武田教授に、睾丸肉腫中には確かに間細胞性と思われる者を見出し得ない、又睾丸肉腫は殆ど常に被膜発生と thinking しています。

武田勝男: 睾丸の間細胞が著明な銀反応を現すもので睾丸の精胚腫中にも著明な銀反応を示すものがある、この点で先年われわれは間細胞性腫瘍の存在を主張した事がある。今日では全く間細胞性腫瘍の存在はないという事になっているのでしょうか。

神部誠一: 木村教授へ Seminoma と glandular structure を有する Embryonal carcinoma と共に存し、或はその移行型と思われるものに遭遇した。Seminoma cell が Primordial gonad cell から由来し、Seminiferous tubule の epithelium からでないことは、その組織学的構造、及びこの細胞が Spermatogonia と類似性を持たない点を根拠とすることが出来ます。

武田教授へ Seminoma で嗜銀性繊維が多いという質問に対して、私の見た Seminoma ではそのようなものはなかった。又 Seminoma の好発する年齢は Embryonal Ca. の average よりも更に年の老った人に多い、(34才前後がその peak を示している)。

Interstitial cell から出たと考えられる sarcoma については、そういう例を得ないのでお答え出来な

67. 睾丸腫瘍の分類 米田良藏 (金沢大学医学部、病理学教室)

Classification of Testicular Tumor. RYOZO YONEDA.

腫瘍ならびに炎症発生の機序は、臓器を構成する構築単位と、その特性に基いて、判断する必要がある。そこで睾丸系を腺管組織として眺めると、導管としての副睾丸管及び輸精管と、

腺房としての睪丸実質があり、その間に介在する潤管部的な存在として、睪丸網及び輸尿管部位をあけ得る。従来より教室同人は、腺管の潤管部を系統的に検査して来たが、そこに特徴ある一般的性格を見出し得た、腺管潤管部は、一般に血管系の血行調節部位（濃厚な血管運動神経を伴う）と対応して位置しているが、この事は、睪丸系についても認める事が出来る、すなわち小動脈壁には豊富なる血管神経支配を見、これに対応し、潤管部上皮は知覚終末繊維及び濃厚なる自律神経系繊維の支配を受けている、かかる潤管部的な部位にあっては、一般に、腺管と血管系ならびに淋巴系との間に、屢々吸収・排泄等の物質移行像が認められるのであるが、睪丸系においても同様な事が考えられる。色素を血管内に注射すると、潤管部上位部において、血管→腺管内への移行像が認められる。この事によって、障因子が經血管性に来ると、炎症は上記部位における血管→腺管への排泄機転に基き、その粘膜下組織あるいは腔出に波及して行く過程を理解し得ると考えられる。事実、睪丸系の炎症には、この型のもの（あるいは小動脈内膜炎…屢々閉塞性）が多い。次に腺管→血管淋巴管系への物質移行の可能性であるが、実験的には、腺管内への注入は、高度の実質内圧のための現在では証明困難である。次に、潤管部は一般に末分化性にして、再生能に富んでいる。睪丸潤管部上皮の化生は屢々であるが、更にこの部位を基盤として腫瘍化する事も尠くない。睪丸腫瘍の大部分は、私共の言う意味での腺管系に原発するが、全 46 検索例の内、a) 所謂精上皮腫 26 例（内 1 例、Ser tili 細胞増生型）、b) 潤管部上皮（睪丸網上皮）由来性のもの 9 例、導管上皮（副睪丸上皮）由来性のものは、私共の例にはなかった。a) 型腫瘍の組織像は、既往文献に詳述されているので省略する。b) 型の潤管部上皮由来性の組織像は、基盤部位の上皮は、導管上皮と実質（Sertoli 細胞を含む）との移行部位であるので、基盤部位の母型を保ちつつ、導管又は実質への移行像を混じつつ、腫瘍化する事が多い。従って私は、この部に原発する腫瘍を、比較的純粋型なものと、何れかへの移行像を伴う混合型とに分け、あるいは腫瘍化の成熟度から、分化型と比較的末分化型、その間に更に混合型とに分類した。

腺管潤管部に対応して、血管—神経系が密に位置している。腺管系の腫瘍化と共に、あるいはそれに誘導されて、間質系も腫瘍化、乃至増生の傾向を示すものがあるが、この時先づ血管神経系が問題になる。血管系の腫瘍化への増生傾向は、腺管系に比べ、甚しく稀ではない。しかしてその外膜細胞が旺盛に分裂・増生し、あるいは形質細胞に移行するもの（外膜細胞の分裂、その形質細胞への移行像を兩他臓器で経験する事は稀れである）、血管壁筋組織の肉腫様の増生を伴うもの、小動脈壁筋細胞が私共の言う Q-細胞化（大型・円型・極めて明調な胞体）して、集団を形成するもの等がそれである。あるいは腺管系腫瘍と共に（誘導されて）、小動脈（静）脈内膜下に幼若な組織球性細胞が増生して、小集団をとる事も稀でない。因に睪丸系は、炎症あるいは腫瘍に際して、小動脈周囲に極めて容易に、形質細胞の増生・小集団を認むる事は屢々である。神経系の悪性腫瘍化は、私の検索例には認められなかった。但し腺管系腫瘍化

と共に、反応性に若干構造を乱せるものは尠くない。

睪丸腫瘍はこれだけでは、勿論全部を理解する事は不可能であり、高度に末分化なもの、間細胞、パラガングリオン等々の腫瘍化が問題になるが、私の検索例中にそれ等を経験することが出来なかつた。且又、Teratom は、睪丸系の機能的な構築単位の腫瘍化には、直接的には関与しないので、検索例数のみを記載し、詳述を略した。以上私の全観察例の、極めて大略的な分類頻度は次表の如くである。

實質性	{	精上皮腫.....	23 cases.
		精上皮腫＋セルトリ－増生型.....	1 ♀
		精上皮腫＋血管系増生型.....	2 ♀
潤管性	{	未分化型.....	1 ♀
		混合型.....	6 ♀
		分化型.....	2 ♀
腺腫			
倚型腫.....			3 ♀
肉芽腫（炎症性）.....			8 ♀
			計 46 cases

68. 胃癌における嗜銀繊維について 諸岡猷夫（九州大学医学部病理学教室）

Argyrophil Fibers in Gastric Cancer. MICHIO MOROOKA

私は胃癌の手術剥出例及び剖検例 70 例を材料とし、Gömöri 氏及び Negerin 氏鍍銀法により、胃癌実質の局所的発育型と嗜銀繊維との関係を検索したところ、癌実質の発育型式としては、これを局部的にみれば腺型より腺型、腺型より中実乃至びまん型、中実型より中実型乃至びまん型、びまん型よりびまん型等いろいろあるが、膠様型癌の場合を除き、癌実質の側からみた発育型式如何によつては該発育先端部間質の嗜銀繊維の様相には大なる差異を認めず、むしろ所謂間質反応（炎性細胞浸潤、種々の程度肉芽組織の増殖等）の状況如何の方に関係が深いのを知った。即ち粘膜下層あるいは漿膜下層における所見から述べるに、癌実質が間質の新生を随伴することなく、無反応性に増殖する間質では、嗜銀繊維の新生はなく、ただ癌細胞に接する膠原繊維の一部に、脱仮面現象によって僅かに細線状の嗜銀繊維が認められるに至るか、あるいはこれすら認められない所もある。

しかるに上記の如き癌実質発育部の間質に、諸種血液細胞浸潤があり、しかも結合組織増殖は末だしき部では、癌実質をかこむ膠原繊維が諸所に細分されて細線状の嗜銀繊維化し、そのうち癌実質に直接するものはしばしば基礎型をとる。好中球浸潤の著しい場合には出現せる嗜銀繊維は幾分かきざれの観を呈する。しかし、何れにせよ出現せる嗜銀繊維の量に相応し膠原繊維を検出することは少くなつてゐる。

次に上記の如き癌実質発育部に炎症細胞浸潤のほかなお種々の程度の肉芽組織性間質の新生を伴う場合には、その部に種々の大きさの嗜銀繊維が網状あるいは樹枝状をなして現れ、その量も概して多く、走行も不正で、諸所に繊細なものを混じ、明らかに新生増殖せるものなることが察知される。癌実質が中等大の嗜銀繊維にて圍繞される像も屢々認められる。癌実質の型及びその局所的発育型如何により上述の嗜銀繊維の所見には著差は殆んど認め得ないが、ただ癌細胞が広くびまん性に分芽せる部では一般に炎症滲出或は肉芽組織増殖著明な場合が多く、それに従って嗜銀繊維の出現も著明である。更に如是増殖せる間質肉芽組織が陳旧化するに従って繊細な嗜銀繊維が減少して一般に粗大となり、且つ膠原繊維化するものが増し、なお該肉芽組織の繊維化が高度な部では、癌実質に直接する部にのみ細線状の嗜銀繊維を残すのみか、或はこれさえ認めない場合もある。

次に胃壁固有筋層における所見を述べるに、癌実質が無文応性に進む場合は、その部の筋繊維は多少とも圧排され、癌実質を直接圍繞する筋間格子繊維は幾分粗大となつてゐることもあつたが、嗜銀繊維或は膠原繊維の新生は認め得ない、かかる部に炎症細胞浸潤を伴う場合、既存筋間格子繊維の網眼が、それら細胞の嵌入によって種々な程度に不規則に開大されるか、或は圧迫のため集着するのを見るが、嗜銀繊維の新生せりと思われるものを認めない。しかるにかかかる癌実質発育部に更に種々の程度の肉芽組織の新生増殖を伴うに至った部では、粘膜下層における肉芽組織の増殖の場合と同様の所見を呈するに至るのである。

以上の所見からみると胃癌においては、癌実質の無文応性発育及び、これに単なる滲出性間質反応を伴う場合には、専ら既存膠原繊維の脱仮面によって嗜銀繊維が出現し、肉芽組織性間質の増殖を見るに至って、始めて嗜銀繊維もまた新生するものと認められ、更に該間質の陳旧化によりその大部分は再び膠原繊維化すると考えられるようである。

69. 胃癌の発育と癌細胞の等電点との関係について

今井 環, 久保田重則 (九州大学病理学教室)

Growth of Stomach Cancer and Isoelectric Point of Cancer Cells.

TAMAKI IMAI, SHIGENORI KUBOTA

浦上, Laves. 関, 安澄, 原田等の研究によれば、幼弱で機能旺盛な細胞では、その等電点は一般に酸性側に傾くことが知られ、又肉癌細胞においても、浦上, 井福, 安澄, 萱田等がほぼ同様のことをみている。我々はこれを癌腫の発育急進 (Schub) の組織像の批判検討に応用し、次の成績を得た。

材料は手術剔出胃癌例及び剖検胃癌例 3 例で、剔出直後 96 % アルコールで固定し、Pischinger の方法に従って癌細胞の等電体を測定した。即ち、メチレンブラウ及びボンソーを用

いて pH 2.2 より 7.8 迄の 15 段階を持った塩基性及び酸性の 3 列の色素緩衝液による染色法を行い、等電点の決定には、関の方法に準じ、各 pH の染色標本ごとに、基本的癌型及び各種発育先端部の癌細胞について、可及的多数のものの染色度を測定し、同一染色度を示す癌細胞の数をそれと一致する標準色度の坐標上に記入し、各 pH における色度の平均値を求め、酸性及び塩基性の例の染色標本において、平均色度の急落する 2 点の算術平均を以て当該部の等電点とした。

所見を総括すると——。胃癌細胞の等電点（核、原形質とも、以下同じ）の所見は、癌実質の型のみならず、間質の状況によつても異なる。即ち、癌実質の方からみると膠様癌の如き変性型或は腺癌型の如き分化型においては、概して癌細胞の等電点は高く、中実癌型、びまん癌型においては低いのを原則とするように見える。しかし、同じく腺癌型においても、円柱上皮型のものよりも、嚢子上皮型小房性のものが低く、又中実癌型においては、大胞巢性のものよりも小胞巢性のものが低い傾向にある。ことに中実型小胞巢、或はびまん型の芽出部では最も低いのが普通である。

次に間質の所見からみると、各癌型とも、間質結合組織の新生を伴うことなく、又何等滲出性間質反応を誘致することなくして、多少に拘らず未分化的の癌実質が独自の既存組織隙中に浸潤増殖するところの、所謂無反応性急進 (Schub) の部において、癌細胞の等電点は各細胞が凡そ一様に低値を示す。しかるに、かかる急進性発育端に滲出性間質反応をみるに至った部（間質結合性増殖は未だなき場合）では、癌細胞の等電点は低値のものもあるが一方高値のものもあって差異が甚しいが、その平均値は上記無反応性急進部に次いで低い。更にその部に肉芽組織性間質反応が加わった場合でもほぼ同様であるが、個々の癌細胞間の等電点の差異は幾分軽くなり、その平均値も少しく高い。しかし、該間質の繊維化が進んだ部。乃至は既に静止的瘢痕組織状になった部では、個々の癌細胞間の等電点の差異が更に少しく減少して平均値も大となり、各癌細胞の等電点は凡そ揃っている。

更に剖検材料では、死後時間の関係で癌細胞等電点の絶対値は時に高いが、各実質、間質型相互の相対的の関係は殆んど手術例と同様である。

以上の所見は、我々のいう癌発育急進 (Schub) の部は癌細胞の増殖力が旺盛な部であり、しかも、これはその部における間質反応により種々な程度に抑制されるという、組織学的所見分析上の推定を支持するに足るものと信じ得るようである。（文部省科学研究費による）

70. 胃癌手術における胃切除線決定に関する研究

堀 政登 (癌研附属病院外科)

A Study on the Determination of Gastric Resection Line at the Operation of Gastric Cancer. MASATO HORI

胃癌手術に際し完全な所属淋巴腺の廓清と適切且充分な範囲の胃を切除することは胃癌の永久治癒と特に密接なる関係を有するが後者即ち胃切除線決定に関する研究は余り顧りみられていないようである。

検査材料。昭和 25 年 1 月より昭和 26 年 7 月迄に癌研外科において切除された大体連続せる 119 例の胃癌につき次の様な検索をなし主として胃切除線の決定に関する研究を試みた (第 1 表)

第 1 表 腫瘍の部位

噴 門 癌	9
幽 門 癌	65
そ の 他	45
計	119

1 表)

検査方法。1. 術後直ちに切除胃の漿膜側より主として触診に依り腫瘍の境界を決定。2. 次に粘膜側より肉眼的並に触診的に腫瘍の境界を決定し漿膜側より測定せるものとの差を計測。

3. 次に切除胃を出来る丈自然の位置に保ち腫瘍の内眼的境界線に昆虫針を立て、各部の距離を正確に計測後ホルマリンにて固定原則として胃小彎前壁中央後壁中央の 3 割面に就いて組織学的検索をなした。

検査成績。1. 漿膜側よりの癌腫境界測定。限局型の総てにおいて漿膜側から測定せる癌腫境界と粘膜側から測定せる癌腫境界とは互に一致するか或いは 1 cm 以内の差に止まり漿膜側からのみの測定でもかなり正確に腫瘍の境界を知ることが出来るが浸潤型では時に漿膜側で測定した境界を数㎝も越えているものがあって特に注意を要する。殊に癌腫が粘膜を表在性に発育する場合には漿膜側からの癌腫境界測定は困難である。(第 2 表)

第 2 表 漿 膜 — 粘 膜 側 差

粘 膜 側 > 漿 膜 側						粘=漿	粘 膜 側 < 漿 膜 側						計
6 粒	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6 粒	
限					2	32	20						54
中				1	1	8	7		1				18
浸		2	1	1	12	16	12		1	1		1	47

2. 肉眼的境界と組織学的境界の差、a. 型との関係。総ての型において癌腫が肉眼的境界よりも組織学的に稍々小である例が存在する。その理由としては周囲粘膜の肥大又は化生粘膜下層の浮腫、繊維症があげられる。

腫瘍口側における癌細胞の拡がりについて。限局型では組織学的腫瘍境界は肉眼的腫瘍境界

と大部分において一致或いはこれを越えるも 1cm 以内の差に止まっている。中間型浸潤型では肉眼的境界と一致するもの少なく大多数が 3cm 以内の差に止まっているが稀に数種も離れた相当遠隔の場所に癌細胞浸潤を認めた (第3表)

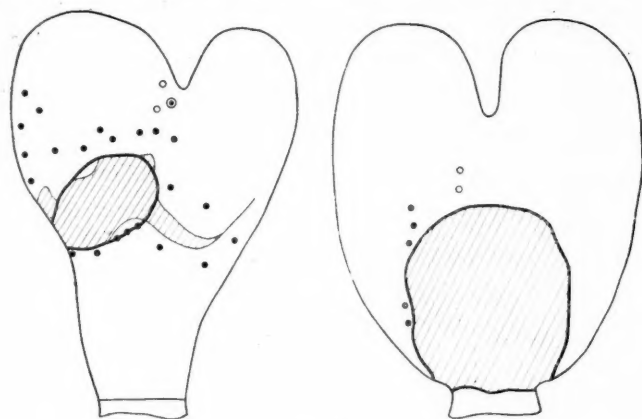
第3表 肉眼的境界と組織学的境界の差 (小彎) 型との関係

	肛 門 側												口 側											
	肉>組 肉=組		肉眼的境界<組織学的境界										肉>組 肉=組		肉眼的境界<組織学的境界									
	—	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	種	—	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	種
限	4	32	4										3	27	3	3	2		1					
中	2	13		2							1		5	5	1	2	3		1					
浸	1	26	10	2	4								2	7	18	5	5	1	1	2				1

(噴門高3 胃口側の測定不能)

腫瘍の肛門側における癌細胞の拡がりについては別項で述べる。

全胃における癌細胞の拡がりについて。全剔胃 19 例中 11 例につき 0.5cm 間隔全胃縦割標本 (6例) 1cm 間隔全胃横割標本 (5例) を作製し全胃における癌細胞の拡がりを観察した。即ち限局型ではその拡がり方において或程度腫瘍周囲に限局する傾向を認めるが浸潤型ではかかる傾向少なく限局型に比し著しくその拡がり方は不規則且広い (第1図)



第1図

b. 組織学的分類との関係。髄様癌と硬性癌との間には肉眼的境界を越える程度に著明な差異を認めない。むしろ髄様癌の中には少数ながら癌腫が淋巴管炎性に著しく遠方迄拡がっているものがある。(第4表)

c. 癌腫の大さとの関係。癌腫の大さと癌細胞の拡がりの間には特に一定の関係は見られない (第5表)

3. 十二指腸への浸潤について。幽門癌 62 例中 18 例 (27.6%) の多数に十二指腸への浸

第4表 肉眼的境界と組織学的境界の差（小彎）組織学的分類との関係

	肛 門 側												口 側											
	肉>組 肉=組				肉眼的境界<組織学的境界								肉>組 肉=組				肉眼的境界<組織学的境界							
	一	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	種	一	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	種
腫	5	55	6	4							1		9	33	9	7	5	1	3	1				1
硬	2	16	8		4								1	6	13	3	5			1				

（噴門癌3例口側の測定不能）

第5表 肉眼的境界と組織学的境界の差（小彎）癌腫の大きさとの関係

癌腫の 大きさ	肛 門 側											口 側												
	肉>組 肉=組					肉眼的境界<組織学的境界						種	肉>組 肉=組					肉眼的境界<組織学的境界						種
	—	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9		—	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
2 種 以内		2												1									1	
3		1	1	2	1									2	2									
4	2	6	2	1									3	1	4	1	1			1				
5	2	8	2		2									7	3	1	1	1						
6	1	15	2	1									4	6	2	3	2		1	1				
7		12	5											7	4	2	3		1					
8	2	13											1	6	5	1	1		1					
9		6			1								1	3	1	1	1							
10		2	1										1	2										
10 種 以上		6	1							1				4	1	1	1							

注：癌腫の大きさは小彎に平行なる最大径を以て示す。（噴門癌3例口側の測定不能）

第6表(A) 十二指腸への浸潤頻度

	+	—	計
幽門癌	18	47	65
その他	1	53	54

第6表(B) 十二指腸への浸潤頻度

1種以内	2種以内	3種以内
14	3	2

潤を認めたことは注意に値する。十二指腸への浸潤形式は粘膜の連続性浸潤（2例）粘膜下組織の連続性浸潤（7例）漿膜下組織の連続性浸潤（6例）漿膜下組織の癌性淋巴管炎（3例）で各型に認められた。（第6表AB）

4. 噴門癌の検討。胃全剝の行われた噴門癌9例中2例に幽門部の粘膜下組織並に筋層の癌性淋巴管炎を認めたがこれは可成りの頻度に逆行性淋巴行転移の存在

することを証明するものとして噴門切除の術式に一考を要する。

結語。1. 手術に際し漿膜側からのみ腫瘍の限界を知ろうとすることは時に大きな誤差を生じ残胃に癌細胞浸潤を残す結果となる。従って胃切除後は直ちに粘膜側からも観察し腫瘍の境

界を十分に確かめなければならない。

2. 腫瘍口側における癌細胞の拡がりは限局型では肉眼的腫瘍端より 2 cm 以上に及ぶものは甚だ少なかったが中間型及浸潤型では多数において肉眼的腫瘍境界を可成り越えている故その切除線決定には慎重なるを要し疑わしき場合は進んで胃全剔除が行われることが望ましい。

3. 幽門癌の 27.6 % に十二指腸浸潤を認めた故に十二指腸も出来る限り広く切除せらる可きである。

4. 逆行性淋巴行転移の存在も可成り認められるから噴門部癌に対する単なる噴門の部分的切除は根治手術法としてはなお一考せらるべきである。(文部省科学研究費による)

71. 幽門部小胃癌における潰瘍癌の百分率

村上忠重 (昭和医科大学外科)

Percentage of Ulcerocancer in the Small Pyloric Cancers.

TADASHIGE MURAKAMI

胃の潰瘍癌の組織学的診断には Hauser の基準が最も信頼されていますが、この基準は結局慢性潰瘍が癌化したごく初期のもののみを選び出すことになります。従って一般の進行した胃癌の手術標本からこの基準で潰瘍癌を求めますと、例えば東大福田外科及昭和医大外科の切除胃癌 354 例の中では 6 % にしか当りません。真に潰瘍起源の癌の百分率を求めるには発癌の機縁が癌の成長によって未だ破壊されていないで残っている様な初期の胃癌の中のみを求める必要があります。上述の 350 例の胃癌の中に拇指頭大即ち 2.0×2.0 種、或は 2.5×1.5 種以下の潰瘍を呈する癌が 20 例ありました。20 例の内訳は、Hauser の基準による確実な潰瘍癌 8 例 (40%) 潰瘍癌かと思われるもの 5 例 (25%) 潰瘍の痕跡の見出せないもの 7 例 (35%) であります。併しこの様な例の多くは臨床的に潰瘍として診断されて手術をすすめられていますので、その中に癌化し始めた潰瘍が見出されても潰瘍癌の率が高くなるのが当然であると云えます。

臨床的に患者が胃切除術を受ける決心をする最も有力な原因は癌とか潰瘍とかに係わらず幽門の通過障碍である様に思われます。幽門の狭窄症状と小病竈の位置との関係を調べて見ますと、病竈の中心が幽門輪から 2 種以内に位置するものは、小さくても総て幽門狭窄症状を起し、3 種以上のものは殆んど起さない事を知りました。上述の 20 例の中に病竈が幽門から 2 種以内のものが 14 例あります。この選び方では、潰瘍起源の癌のみが特に多くなる理由はなく、又極めて初期の病竈が得られることになります。14 例の内訳は次の如くで A 群 Hauser の基準にあてはまる確実な潰瘍癌 4 例 (29%)、B 群潰瘍起源かと思われるもの 5 例 (36%)、C 群潰瘍の痕跡のないもの 5 例 (36%) であります。結局問題は B 群の 5 例の帰趨と云う事になります。以下に A 群の 1 例と B 群の 5 例の組織像をスライドで供覧したいと思います。

〔第 1 例〕 K. K. 58 才 幽門部の小潰瘍 (図示) でその周囲に膿瘍があります。潰瘍

は漸く粘膜下に達する浅い単純性潰瘍(図示)で、その噴門側辺縁は癌化していないが(図示)幽門側辺縁は癌化しています。(図示) 即ち単純性潰瘍の癌化像と云えます。

〔第2例〕 S. I. 50 才♀ 幽門上の小潰瘍(図示)で漸く粘膜下に達する浅い潰瘍があります(図示)。その噴門側辺縁は癌化しています(図示)がそれに近い潰瘍底には既に疎らな癌浸潤が見られます(図示)。併し潰瘍の反対側、即ち幽門側辺縁には癌化しない粘膜が存在し、その部の粘膜筋層は消失し、粘膜下は強く繊維化しています。しかもその粘膜には正常の幽門腺はなく、再生によって生じたと云える不規則な化生した腺腔が群がっています(図示)。従って潰瘍性病変が癌の発生より先に起っていたと考えられます。

〔第3例〕 K. I. 61 才♂ 幽門に小潰瘍(図示)があります。断面には粘膜下に達する浅い潰瘍(図示)があります。噴門側の潰瘍縁には癌の発生像(図示)が見られます。幽門側では非癌性の上皮が潰瘍を修復しようとしています。潰瘍底には固有筋層内に疎な腺癌の浸潤が見られます(図示)。潰瘍縁に続く幽門輪上では、粘膜筋層が広く消失して、その上を全く不規則な形をした胃小窩上皮性腺腔が被つています(図示)。即ち此所にも早くに潰瘍性変化の経過したあとが見られます。なおこの標本では癌性潰瘍とは別に癆瘵化した胼胝性潰瘍が発見されていません(図示)。

〔第4例〕 A. S. 29 才♀ 幽門上に小潰瘍(図示)があります。断面の粘膜及び粘膜下の浅い部分に極めて初期の硬性癌(図示)が見られますが、その傍に、粘膜筋層の消失、固有筋層の萎縮と高度の繊維化、及び漿膜下層の胼胝形成がみられ、胼胝性潰瘍が先行、治癒した事を物語っています。殊に漿膜下の胼胝形成は図の様な初期の胃癌の為とは考えられません。以上の様子はマロリー染色(図示)で一層判然とします。

〔第5例〕 K. Y. 57 才♂ 幽門部に小潰瘍(図示)があります。潰瘍は全部癌性浸潤に犯されています(図示)、固有筋層の潰瘍底における断裂ときれ上り(図示)は、典型的な慢性潰瘍の断面と同じ像を示します。癌が先に発生して、それが潰瘍化したと仮定しても、この様に小さい癌の拡がりの中で、この様に美事な固有筋層のきれ上りが出来上るとは思われません。逆に潰瘍が先にあると癌発生が後から起ったと考えた方が、潰瘍底のきれ上った筋繊維の方向に従った癌細胞の排列の仕方(図示)の説明に好都合であります。

〔第6例〕 Y. U. 66 才♀ 幽門の小潰瘍(図示)ですが潰瘍底の癌性浸潤と固有筋層のきれ上り方や、又潰瘍底の「胼胝組織の間隙に沿った癌細胞の浸潤(図示)等、前の例と全く同様の所見を示しています。

以上のB群5例において、潰瘍が先に起り、恐らくそれを機縁として、癌発生が行われたと認められますならば幽門においては潰瘍起源の胃癌の百分率はA、B群合計9例即ち 64 %と云う高率を示すことになります。

勿論この百分率を胃全体におしひろめる時には、(a) 幽門部上皮と他部の上皮との癌発生

傾向の差の有無、(b) 潰瘍を作らない Borrmann I 及びⅣ型の癌の頻度等が考えられなければなりません。又単純性潰瘍の様な浅い潰瘍の辺縁に癌化像が見られた事は一応 Konjetzny の胃炎説の一つの証左と考えることが出来ると思います。

72. 粘膜癌より見た胃癌の組織発生について (第2報)

村上忠重, 中村暁史, 鈴木武松 (昭和医科大学外科教室)

On the Histogenesis of Gastric Cancer Based on Observations on Cancer of Mucosa (The 2nd Report). TADASHIGE MURAKAMI, SATOSHI NAKAMURA, TAKEMATSU SUZUKI

昨年度の本会席上において、独立した胃の充実癌巢の組織発生について述べましたが、その後の症例から慢性胃潰瘍の辺縁に主癌巢と併存して独立している腺癌巢と思われる病竈を見出し、連続切片によって略その全貌を明かにすることが出来たので、その所々の組織像を幻灯で供覧したいと思います。

〔症例〕 D.H. 54 才 男性 東大福田外科症例番号263 臨床診断、レ線診断共に胃潰瘍、切除標本は小彎上に 4.0×2.5 ㎝の略楕円形の潰瘍があり、その前壁側の辺縁に紅い絨毛状態が始まっていました。潰瘍の辺縁を中心から放射状に 29 のブロックに別けて切りますと、辺縁の癌化は前壁側のみに限られている極く初期の潰瘍癌であることが分りました。

そこでこの辺縁の中で癌巢が最も小さい部を選んで 5 μ の連続切片を作ってゆきますと癌巢は速かに消失して、約 300 枚 1500 μ の間癌の全くない辺縁が表れました。然るにその次のブロックを注意深く切片を作って参りますと、切片1にごく小さい3本の腺腔からなる癌巢かと思われる竈が表れました。更に連続切片を続けますと、切片 6~14 でこれ等の腺腔は胃小窩上皮よりなる一腺腔の頸部の一個所に集合します。この腺腔は Basophilie が強く、核小体のはっきりした大きな核を有する円柱上皮によって被われ、多数の核分裂像を示します。周囲には形質細胞を主とする細胞浸潤があり、更に遊走細胞は腺腔の腔内にも多数出ています。併し全体としての腺腔の形は整っていて、銀染色によると基底膜もやや不完全となる程度で大体にはよく保たれていますので、化生の強い上皮か、癌かの判断はここだけでは不可能と思われます。

切片 6~14 で一個所に収斂したこの種腺腔は、切片 20~33 の間で数個に分裂して小さくなり 41 で最小に達しますが、これ等の分裂した腺腔は大抵表面上皮の何れかと連絡をしています。その中 39 における Lumen の被蓋上皮への移行は極めて非連続的で、隣の胃小窩上皮性細胞とは全くなじむ傾向がないままにつき出しています。この様ななじみのない隣り合せは、普通の化生の際には見られません。

同じ様な処見は 51, 64 にもみられ、問題の腺腔が周囲の胃小窩上皮に比べて異質と増殖の度

が極めて強いことを示唆しています。又 64 の標本では表面のみでなく深部の腺腔を破壊している像がみられます。41 迄縮小したこの種腺腔は 51 当りから再び大きくなり初め 64, 68 と次第に断面が拡大し、且各腺腔の形の乱れが目立つて参ります。68 の一部では一個の胃小窩上皮性の Lumen の壁に対して直角に数個のこの種腺腔が目白押しに並び、他部では被蓋上皮の一部に数條の細胞索が収斂しています。しかもこれ等の 2 箇所へ収斂しているこの種腺腔群は深部で互にハンモック状に連なっています。この様なハンモック状の連なりは一個所への腺腔の収斂像と同様に初期粘膜癌に屢々見られる所見で、時にはこれが高度となって、癌細胞索が互に柵状、又は唐草模様状に連なったりする像が見られる事があります。この部の銀纖維はなお不完全乍ら全体にまつわりついています。78, 88, 100 と次第に拡大した問題の腺腔群はこの辺りでは最大断面を示しますがその間に今まで述べました、収斂、唐草様の連なり、ハンモック、なじまない隣合せ等がすべて見られ、しかもこの間被蓋上皮の或小面積がすべてこの異質の細胞でおきかえられてしまっています。この部の最大断面は $540 \times 385 \mu$ に達します。109 の銀染色による基底膜の態度はなお殆んど全腺腔にまつわりついています。109 拡大図をみますと、所々小さい欠損部がある事に気づきます。114 以後この腺腔群は 116 を経て次第に縮小しますが、腺腔の走向の不規則性は何処までも続き 139 の銀染色はその状態をよく表しています。腺腔群は更に 181 を経て極度に小さくなり、193 で全く消失します。193 では上述の腺腔の消失したあとが空地になって残っていて、腺腔群が膨脹的に拡大したことを思わせます。

以上の所見から異所性こそありませんが、この腺腔群を腺癌の小癌巣と考えてよいのではないかと思います。しかも以上の所見は前壁側辺縁を占める主癌巣の組織像と極めてよく一致します。

もしこの病竈が癌巣として認められるならば昨年度報告しました独立した小充実癌巣の発生の形式にならつて以下の如く腺癌の組織発生像を考える事が出来ます。

1) この腺癌は胃小窩上皮性の上皮よりなる慢性潰瘍の辺縁の一端でしかも最表面より発生している。2) 多数の腺腔の収斂した部分を癌の発生点と考え癌はその点を通じて粘膜固有組織内へと生長して行ったものと考えないと癌の発生形式が滑かに説明される。3) 発生した癌索は深部のみならず表面へも伸びていく傾向を示す。そして充実癌と異って最初から表面上皮が癌化するので発生点が指摘し難い。4) 銀纖維の態度と腺癌の発生像との関係はなお検討の要がある。5) 癌巣周囲の質細胞を主とした細胞浸潤は癌発生の結果発生したものと思われる。

附 議

武藤幸治： 同一標本を見ましても、その読み方が違うことは形態学において毎當あることですが、貴下の標本中、正常の胃腺を癌細胞が破壊圧排しながら増殖しているといわれました組織像を私は正常胃腺の既存の基底膜を利用しつつ、増殖している像と解したいのです。即ち一種の Organismimikrie と思います。尙この点について 72 番の私共の研究成績を批判していただければ幸甚です。

73. 胃 の 衝 突 癌 太田邦夫, 田中 良 (癌研究所)

Colliding Carcinomas of the Stomach. (A consideration of histogenesis of a single malignant tumor in general). KUNIO OOTA, MAKOTO

TANAKA (Cancer Institute)

Generally speaking, a developed cancer makes a single tumor at its primary focus. In spite of pleomorphism among the cellular constituents it has, at least, a characteristic histological pattern. In case of animals a cancer maintains a single character, both in morphology, biochemistry and behavior, through hundreds of generations of serial transplantation. These are the findings considered to be consistent with Hauser's hypothesis, regarding a cancer as a new tribe of cells.

On the other hand, multiple malignancies, involving many organs or a single one, are well known both in human and animal pathology. They can occur simultaneously as well as successively. Even in an area of microscopic dimension multicentric primary cancerization has often been observed in experimental animals. Analogous findings are not very rare in human pathology. Multicentric cancerization appears to be common so far as the conditions for cancerization are given to a field, rather than to a single cell.

How the multicentric origination of malignancy ends usually in formation of a single tumor? In the consideration on histogenesis of a cancer no one pathologist has even paid attention to these seriously controversial facts. Our tentative working hypothesis of cancer as mutation product compels us inevitably to give answer to this question.

In the course of experimental carcinogenesis of liver in rats, fed with azo-dye stuff, we have frequently encountered such findings as suggestive of two neoplastic foci, arising in a microscopically restricted area and colliding against each other (unpublished data of Matsumoto and Oota). In some examples, the two different carcinomas are quite easily distinguished, especially when the one is a hepatoma and the other a cholangioma of malignant nature.

Morphological relations between two neighboring malignant neoplasms might be more clearly recognized in the organs with wide-spread surfaces than in parenchymatous ones. Our present study aims at presentation of data positively representing interference of two or more simultaneous human cancers with each other in a restricted area of one organ. Papillary malignancies of the urinary bladder or the large bowel, which are very frequently multicentric, are not fit for this purpose, because of close similarity of histology between them. The stomach was thought to offer the most adequate source for such observations.

The total number of stomachs with carcinomas used in the present study was 354. Twenty-six of them were diagnosed as having ulcer-carcinomas. Among 328 of the remaining cancer stomachs we found, by rough screening, twenty-five of them as

more or less suspectable of having malignancies of multicentric origin. Five of them had clearly separated nodules with different morphology, and the other appearantly solitary tumors. After reviewing the remaining twenty tumors, only the following two cases were selected as representing colliding carcinomas of the stomach.

Case 1: 0-435: A single tumor nodule exists at the prepyloric area. It measures 6.5×4.5 cm, with its longitudinal axis making an angle of 15° with the lesser curvature. On the cut surfaces, following two parts can be clearly distinguished from each other: one part is markedly medullary and the other characteristically gelatinous, with a thin layer of stable fibrous tissue separating the two nodules at the level of the muscularis propria. Two walnut-sized ulcers, one for each part, have been formed and separated by a bridge of non-infiltrated mucosa. The regional lymph-nodes examined are twenty-seven among which three contain medullary metastases. Histologically the former represents an adenocarcinoma microtubulare medullare and the latter an adenocarcinoma gelatinonodulare. No transition between the two histologic types is notable.

Case 2: 0-893: A single tumor nodule exists at the prepyloric area. A single semicircular ulcer is formed appearantly by confluence of two originally separated ulcers, coming into contact at an angle. The oral half makes a sharply defined medullary lump with a characteristic histology of adenocarcinoma papillare, and the anal half represents an infiltrating adenocarcinoma microtubulare. In the central parts the two tumor elements are mixed up, without any definite separating wall. Appearantly the latter type of cancer infiltrates into the stroma of the former, rendering the former elements markedly atrophic. Twelve regional lymph-nodes examined contain no metastasis of either histologic type.

Unpublished data of experimental azo-dye cancers of the rat livers show clearly collision of two originally different carcinomas, i.e. hepatocellular and cholangioepithelial carcinomas. At first the two carcinomatous nodules are separated by intervening liver parenchyma. Later, these two cancers may, either contact each other in a rather stable state, being separated by a thin layer of connective tissues, or collide with each other. In the latter case, one of them replaces the other cancerous epithelium or infiltrates into the stroma of the other. Thus the more energetic cancer gradually conquers over the other less potent tumor. There is a possibility that in the end the former completely replaces the latter and consequently there may remain only a single carcinoma in the field of cancerization.

In contrast to the experimental observation in the liver above mentioned, the first difficulty in this study on human gastric cancers lies in the recognition of independence of the colliding tumors. Accumulating experiences reveal a surprisingly wide range of variation in histology of a single adenocarcinoma of the stomach. To exclude absolutely any possibility of transition between certain two histological types on an adenocarcinoma is probably be impossible for the present. A single

gastric carcinoma of denocarcinoma tubulare medullare type may well develop a metastasis in the adjacent area with gelatinonodular type, and an adenocarcinoma papillare may develop into an adenocarcinoma microtubulare. Such a diversity in histologic features in a single cancer is, though, gradual and many transitional features appear usually between the extreme types.

The complete absence of histologic transition in the two types observed and the secondary infiltration of the stroma of one type of the colliding cancers by the other, suggests here strongly of the validity of the conclusion. Additional features attributable to colliding carcinomas in the stomach are as follows: a) an elongated shape of the carcinomatous focus; b) different types in histology of the metastatic foci in the coordinate lymph-nodes regional to the respective component of the carcinomas; c) simultaneous presence of the other multiple malignancies in the stomach.

Although many gastric cancers may originally be multicentric at the earliest stages of cancerization, a single established carcinomatous tumor of stomach may probably not represent, in general, a congregate of multiple carcinomas. A cancer is usually not a complicated mass consisting of many tribes of malignant cells. Competition among the multiple malignancies, in the earlier stages and in a very restricted space of cancerization, should result in collisions of the multiple tiny tumors against each other, a single dominant tribe among them conquering over the others and capturing the entire field in the end. In this manner, a single established tumor of an organ become in general consisted of a single new tribe of malignant cells.

The phenomenon of the so-called standardization of histology of an animal tumor during repeated transplantations might be so explained that a dominant cancer conquers over the other in the course of growth at the newly transplanted area.

Also the so-called assimilative growth of a cancer should be interpreted from the same view point: an already established carcinoma collides upon a neighboring carcinoma in statu nascendi. It might not be called assimilation but invasion of a young cancer by another more strongly proliferating one.

If we regard a cancer as a new tribe of malignant cells arising from the adult somatic tissue, especially by way of mutation, the only possible interpretation of the natural history of a cancer should be as above mentioned. Further observation both of human materials and of animal experiments should be required for more concrete evidences for this view.

74. 子宮癌における基底膜の態度について

武藤幸治, 山田 豊, 梅村慎一郎, 青木忠夫, 室田利男 (日本大学医学部病理学教室)

On the Behaviour of Basement Membrane in Cancer of Uterus.

KOJI MUTO, YUTAKA YAMADA, SHINICHIRO UMEMURA, TADAO

AOKI, TOSHIO MUROTA

我々は年来、細胞間物質の研究に着手しているが、今回はその一環として基底膜の問題をとりあけることとした。

一般の通念として、被覆上皮或は腺上皮が腫瘍化する場合に、その基底膜を破ることを以て、癌腫化への一步を踏み出す標識とされている。即ち古くは BORST (1924 年) が彼の著書悪性腫瘍の病理総論 187 頁において、「例え、高度に分化した癌腫と雖も、上皮と結合組織との定型的関係は失われて、基底膜 (Basalmembran), 固有膜 (Eigenmembran) は決して形成されぬ」と記述している。SCHRÖDER (1926 年) もまた彼の婦人科学教科書頁 563—564 に於いて、子宮体癌の組織学的記載の項で、「癌化した部分では、子宮腺の固有膜 (Membrana propria) が破れて細胞巣が基質中に生ずる」と述べている。なお比較的近年の文献では NOVAK (1947 年) が彼の婦人科産科病理学 84 頁において「癌腫においては悪性上皮が基底膜 (basement membrane) の関門を破って侵入像が出現する」と説いている。

癌腫化と基底膜との関係をこのように記述している文献は枚挙に暇がない。併し乍ら個々の文献において、この一般通念に関する記載特にその組織像をみると、基底膜の実像とその概念がかなり不明確であって、その説く所は誠に隔靴搔痒の憾みがある。

抑々正常組織学において、基底膜の実像と名称がまちまちであることは次の権威ある成書の記述によって明らかである。

Möllendorf, W.: Lehrbuch der Histologie (1933)

- 1) Basalmembran, Grenzmembran, (Grundhäutchen der Blutkapillaren)=Gitterfasernetz
- 2) Grundmembran (Basement membrane), Membrana propria=Glashaut

Schaffer, J.: Lehrbuch der Histologie und Histogenese (1933)

- 1) “Basalmembran”=Membrana propria=strukturell homogene Membran
- 2) Oberflächenmembran (Fettgewebe)
- 3) Membranellen (glatte Muskelfaser)
- 4) Grundhäutchen (Blutkapillaren)

Maximow, A.: Handb. d. mikr. Anat. d. Menschen (1927)

- 1) Membrana propria, limitans oder terminans oder Grenzhaut (Basalmembran)=dünneres oder dickeres Häutchen

武藤は曾て (Virchow's Arch. Bd. 300, 1937), この問題を中心に研究を行い、基底膜に

対する一般的立場から、これについて総合性のある一つの概念を提唱した、即ち基底膜とは結合織の外表面（上皮と結合織との境界）並に内表面（毛細血管、滑平筋、横紋筋、脂肪細胞等の被膜）における銀線維網とその銀線維間に介在する液状、ゾル状乃至ゲル状基質（Grundsubstanz）から成り、大別して次の三型に分けることが出来る。

A. 銀線維間に液状乃至ゾル状基質を有する銀線維網（例：子宮腺）

B. 銀線維間にゲル状基質を有する銀線維網（例：表皮）

C. A型とB型との混合型（例：細精管）

勿論この分類はあく迄、型を分けたのであって、同一組織、例えば子宮腺における基底膜の形態がA型とB型との間を移行し得るものである。

このような基底膜の知見に立脚して、山田が蒐集した 38 例の子宮癌手術材料における基底膜の問題を精細に検討してみると、先人の説くところの癌化と基底膜とに関する一般通念が全く根拠のないものであることを実証し得たと思う。従来の研究者の如く基底膜を Hämatoxylin-Eosin 染色標本について云々することは、木に登って魚を求むるに等しく、又銀染色においても比較的厚い標本の各所を探し求めて基底膜が切線状に切られた像をみなければ、膜としての実像を認めることは出来ないと思う。

即ち癌化は上皮性細胞が基底膜を破って飛躍的に起るものではなくて、癌腫と雖も、慢性潰瘍辺縁部等における上皮性細胞の単純性増殖並に良性上皮性腫瘍の場合と同様に、その実質の増殖は、程度の差はあるけれども、基質の増殖を伴うものである。そして癌腫の実質と基質との境界面には色々な段階において基底膜が形成されていることを実像として確め得た。癌細胞の退形成の強弱と基底膜形成の程度との詳細なる関係については、今後の研究に俟たねばならぬと思うが、大局から見れば、両者には密接な関係があるもののように思われる。少くとも癌腫の退形成に関しては、その実質の形態のみならず、基質殊に基底膜の態度も併せて考慮すべきであると思う。（文部省科学研究費による）

附 議

吉田富三： 1) Basalmembran を Fasernetz と記載したり Glashaut と記載したりしてあるのは、染色でみる場合と生態で考える場合とで差が生ずるのではないか。

2) Basalmembran が破れたら、即ち zelluläres Wachstum とみるべき状態がみえたら、悪性化の診断により確実だという事はいえないか。

3) （二、三回問答の後）普通に癌性化の初期と解釈する様な状態の解釈（診断）は自由だが、その時に Basalmembran を破っているという事を軽々にいっては良くないという御主張と理解する。

武藤幸治： 1) 基底膜を 3 型に大別したのは、同一染色の所見に基いたのでありまして、例えば子宮腺の基底膜は殆ど純粹の Fasernetz であり（その場合、線維間に液状基質の存在を肯定してこれを単なる Netz ではなく、一種の Membran と理解したい）、これに反して乳腺、気管粘膜、細精管等の基底膜は一種の Glashaut であって、Fasernetz の線維間にゲル状基質を認めます。併し乍ら、正常組織学者が Mazerationspräparat の所見に基いて記載している細尿管の基底膜像は、そのままの形態で生態に存するものと一義的にはいえないでしょう。このように問題を掘りさげてくると、銀線維そのものも、全て生態においてその形で存在するかどうか、私は疑義を持っています。

2) 少なくとも子宮癌に関する限り、「基底膜が破れる」ということを実像として理解し難い点を主張したのです。例えば、子宮頸癌の初期像としての“Carcinoma in situ”(これについての臨床経過並に形態像そのものに問題があることを意識していますが)において粘膜上皮の増殖と共に、それと平行して間質の増殖も起り、その境界面には基底膜が形成されて行く像を見るのであります。私の知るところでは、文献上においてもまた、記載として「基底膜が破れる」といふことはいわれていますが、それを実証するに足る附図が一つもないと思います。仮りに胃の硬性癌の最初期像として、健康な粘膜上皮の一部から数個乃至十数個の始めから退形成の極めて強い癌細胞が発生して、その基底膜外に出てくる組織像を確認できることがあるならば、それこそ「基底膜が破れる」ことの実像であり得るでしょうが、残念乍ら我々は全くそのような所見を知らない現状であると思います。但し既に誰がみても明らかな出来上った癌腫において、実質細胞の増殖が極めて旺盛で基質形成が僅少で殆ど *rein zelliges Wachstum* を示すような癌腫の場合、実質と基質との境界面に基底膜が無形成乃至形成不全の状態を示すことは幻燈で説明いたしました通りであります。

3) 時間がたりなくて、我々の見解を充分述べ得られなかったために、我々の見解の是非は別問題として、その理解に抵抗を感じられたと思いますが、大体判っていただけを嬉しく思います。

今井 環： 癌腫に基底膜がよく見られる点は私ども全く同感である。この点御説に敬意を表したい。しかし、たしかにこれの形成を欠ぐものもあって、子宮癌以外の材料についての御検索成績も近くお聞きできれば幸と思う。なお、癌における基底膜形成は癌実質の進む先の間質の状況とも関係があるのではなかろうか。

武蔵幸治： 今井教授のお考えは大体私共と同様だと思います。たしかに基底膜形成を欠くものがあることは幻燈で説明いたしました通りです。子宮癌以外の材料については、まだ系統的に研究していませんので、本研究の場合と同じ立場で見解をいい得ませんが、従来の断片的経験では本質的相違がないような印象をうけています。どうか今井教授におかれましても、胃癌の御研究の場合に、厚い銀標本(20 μ)で基底膜を *Tangentialschnitt* においてその実像を御覧下さって、私共の見解を更に検討していただけたら幸甚と思います。

基底膜形成が癌実質の進む先の間質の状況とも関係あるのではないかと御質問に対しましては、私共はそのようなことを思考の上で充分肯定したいのですが、実体として間質の如何な状況と関係ありや、(殊に転移巣の所見は興味ありと思いますが)まだ総括的見解を得ていません。

75. 子宮腔部癌の組織発生について 薄田七郎

(新潟大学医学部病理, 新潟県衛生試験所)

On the Histogenesis of Cancer of the Portio Vaginalis Uteri. SHICHIRO USUDA

余は主として手術的摘出材料に依る原発性子宮腔部癌約 70 例につきその組織発生を検索せるを以てその結果を報告す。

発生部位 子宮腔部癌の大部分(84%)は腔部後唇においてその下端より1~2 ㎝の所における極めて限局されたる個所より発生し、残り(8.4%)はその下面より、(5.6%)は下面全般に亘り居り部位判明せず。

組織発生 何れも腔部扁平上皮より発生せるが、腫瘍の型により多少その組織発生を異にする。(腫瘍型一内向発育型, 外向発育型, 表面発育型, 合併型一望月博士による)最も多きは内向発育型なるが、その初期像は表面発育型に同じ、外向発育型は多少組織発生の様式を異に

する。ここには主として表面発育型につき述べる。

表面発育型の組織発生 次の過程をとる。

イ) 口腔上皮(重層扁平)の滲襲性増殖が起る, この増殖は通常炎症性被害に対する修復的過程として起るが, 時に何等の炎症性所見を伴わずに増殖し居るものあり, 恐らくホルモン, 或物理化学的作用に依るものと思われる。

ロ) 次にこの滲襲性増殖が限局性増殖となる(増殖性の限局)即増殖性は平等滲襲性ではなく, 所々に限局する, 増殖性の限局する所は上皮の下部にて棘細胞層の下部なり, この際基底細胞は余り関与しない, 限局した増殖部は球状に膨大して基底膜内において固有層に向い突出する(結節状肥大)是様の部は必ずしも癌化するものではなく, 恐らく基の儘退縮するものありと思われる。

ハ) 次に何等から原因に依り, これ等の部に悪性化が起るが, その悪性化点は単一なる場合(孤在型)あり或多発性なる場合(多発型)あり通常は多発のもの多く, 単発のもの少し。

ニ) 悪性化が起るとそれ等はその底膜を破って, 舌状, 結節状, 分枝状となって深部増殖を始める, この過渡期に *Cancer in situ* なる状態が認められる。この深部増殖を開始する部位は多くは腺のある部に起り或は円形細胞浸潤部に起る, なお円形細胞浸潤は好んで腺の周囲に起る事より悪性化或深部浸潤と腺の存在との間には何等かの因果関係があるのではないと思われる。

ホ) なお小數例には粘膜上皮の一般増殖を認めることなく, 上皮の一部悪性化し浸潤を起して居るものあり, 三例に認めたり, 孤在型なり。

ヘ) 腫瘍組織の辺縁部, これに次の三型が区別される, 即(第一型)移行型, 腫瘍組織と正常組織(上皮)との間には移行があつて何等明な境界の認められないもの, (第二型)萎縮型, 両者の間には萎縮に陥入った上皮或全々上皮が欠けてるもの, (第三型)断層型, 両者断層的に接続しているもの, 即癌性上皮が直に正常上皮に接してるもの, 連続はしてるが移行は認めない。

これ等の型は結局腫瘍発生の新旧或発生の型に依るものと思われる。なお癌組織が隣接部を次第に悪性化する所見は不明なり。

以上の過程を通覧するに始め粘膜に増殖性が滲襲性, 全般的に起るが, 次第に増殖性に不均等が起り, 増殖性が限局する, その限局する個所は単一なる場合あり, 多発なる場合ありしかして増殖性が特に集中せる所に悪性化が起つてゐる。増殖性の停止せる所は反対に萎縮が起つてゐる所あり。

口腔癌発生要約 種々の要約が挙げられるが, それにつき検索せる結果次の如し。

イ) *Erosio* との関係, 直接の関係は認められない, *Erosio* に癌腫の認められる際には殆んど常に他部にも認められ, *Erosio* の表皮化せる個所より原発性に癌化せりと思われるものは

見られなかった。しかし Erosio の存在は深部侵入を易からしめる。

ロ) 炎症との関係、 関係あり、粘膜上皮の増殖を起す場合は多くは炎症性変化の結果なり、それ故癌化の第一歩はそれに存するものと云われる。

ハ) Leukoplakie との関係。Leukoplakie より発生せりと思われるものあれど、判明せず、寧ろ発癌過程の増殖期が Leukoplakie 様所見を呈するものならん。

ニ) 局所要約との関係。子宮頸部癌の発生が非常に限局せる部位より発生することより、局所要約が重要な役目を演ずるものと思われるが確実なる事は未だ分らない、その点について検索中なり。

附 議

武藤幸治： Hämatoxylin-Eosin 染色標本だけで基底膜の問題を論ずるのは、木によって魚を求むるに等しいことだと思います。

木村哲二： 子宮頸部の前癌性変化として私は (1) 箇々細胞の形の造型は少く配列の乱れが強い者と (2) 配列の乱れが比較的少く上皮細胞の少数のみが形が変ってきた者とある様に思われる、(1) は癌化発育はややのろく、(2) は早い様に思われる、又 (1) の方には Basalzellenkrebs 型が多く (2) は美事な扁平上皮癌像が多いのではないかと、これは私の想像ですがどなたかに教示して頂きたい。

今井 環： 只今「悪性化した」といわれた部以外の上皮部が癌でないとはいえない。多くの癌の辺縁部で同様な上皮の所見 (昨日の特別講演附議でのべた延伸型或は肥大型侵入の像) はよく見られる。その際その主塊は癌であるが、辺縁のそのような部は癌でないとはいえない。図に示されたような延伸型、肥大型侵入のある場合にはもはや cancer in situ といわない方がよい。只今「悪性化した」といわれた部は、上記基底膜にある同じく癌の部に比べ発育状況が異なった部、即ち私どものいう Schub の部に過ぎない。

武藤幸治： (今井環君に)。Carcinoma in situ についての今井教授の御発言に対して附言させていただきます。多くの人が Carcinoma in situ を Schiller のいう Karzinomatöser Oberflächenbelag と同様に深部へ向って heterotop に増殖していないものと理解しているようですが、Carcinoma in situ を初めていい出した Broders の論文中の子宮頸部の Carcinoma in situ の組織像の写真には、明らかに深部増殖のあるものを記載してあります。従って Carcinoma in situ はどういう風に解すべきかは少くとも形態学的方面だけでも問題であろうと思います。

太田邦夫： (1)。Carcinoma in situ における悪性の問題は、所謂深部増殖だけを重要視すべきではない。平面的な侵蝕性増殖にも重点が置かれねばならない。私共は明らかに他の部で深部侵入を認めた Bowen 病で平面的な侵蝕の顕著な例を見ている。

(2)。子宮頸部癌の全体について、殊に棘細胞癌の少いこと、及び出来上った癌の占める位置は高いところから、所謂扁平上皮癌の全部が扁平上皮から発生するのでなく、所謂二次的充実型の腺癌が相当数存在することを考え、また実際腺癌から所謂扁平上皮癌型の変化を追及し得ている。将来この意味での御検索を希望する。

細川 勉： (武藤幸治君に)。73 番の図表の如きものは所謂 Ca. in situ といわれるものと思われますが臨床家として癌であるかないかと病理学者が診断する判定基準について御教示を御願ひ致します。

武藤幸治： (細川勉君に)。細川氏の私を名指しての御質問は大変むづかしい問題であると思います。私のみる所では Carcinoma in situ なるものの見解がまだ不安定な状態であるように思われ、私自身まだ見解が確定していません。いずれこの問題については、私共の手持の材料 6 例を徹底的に追究して私共の見解を述べる機会を持ちたいと考えています。併し乍ら、臨床家として、薄田博士が図解されたような所謂 Carcinoma in situ の組織像に遭遇された場合にこれを癌として処置することが望ましいと私は考えます。

76. 組織細胞所見による前癌性変化と癌性変化の区別について

川中予止善 (東京・川中子医院)

About the Difference between Precancer and Cancer Depending on the Histo-cytologic View. SHIZEN KAWANAGO.

癌が正常組織から発生することは今日疑いない事実である。しかし癌は正常組織から一足飛びに生ずる場合は先づ無く、多くは両者の間に前癌性変化の時期を経過するのが普通である。しかして正常組織から前癌性変化へは漸次移行するが、前癌性変化から癌へは突然変異によると云うのが現在一般に認められてる学説のようである。私もこの説に賛成している一人である。しかしこの突然変異を起こす直前と直後の組織像を形態学的に明示して呉れた学者は今日迄私の知る範囲内では一人も見当らない。

子宮癌の多くは子宮頸部重層扁平上皮を母組織とするが、癌発生の経路を辿るに前癌性変化も癌性変化と同様頸部上皮の異所異型増殖の型で現われる。従って上皮の異所異型増殖だけを判別の目当てとしたのでは両者の区別は出来ない。されば鏡下に扁平上皮の異所異型増殖を見た時は、常にこれが果して癌であるか前癌変化であるかを鑑別しなければならないが、その鍵は両者の本質差にある。両者の区別を深部浸潤性増殖の有無或はその程度に余り重点を置き過ぎると誤診に陥る。前癌変化でも高度の深部浸潤性増殖を示す場合があるかと思えば、逆に癌でも深部浸潤性増殖の著明ならざる場合がある。結局両者の本質的差異はもっと深い処にあるので、外観は浸潤性で如何にも増殖力が旺盛の如く見えても、その増殖が協調的で可逆性であるなら前癌で癌では無く自然治癒も可能である。しかるに外観は深部増殖を欠き所謂正常位或は上皮内変化の如く見えても、その変化に自律性不可逆性増殖の徴を認めるなら最早自然治癒の見込は無く癌と決定すべきである。

しからば組織に現われてる増殖が果して協調可逆的前癌性変化であるか、或は自律不可逆的癌性変化であるかの判定は何を標準として極めるか。私は慈恵医大、千葉医大の産婦人科地方部会或は東京医大の病理学会東部地方会等で正常組織と癌組織の本質差について述べたが、それと略同様なことが本問題にも当嵌る。その要点は有糸分裂像の有無と細胞の異型多形性如何が両者判別の鍵である。

私は子宮頸部の協調可逆的前癌性変化と自律不可逆的癌性変化の違いは次の如きものであると思う。即ち前癌性上皮の先進部は主として暗調核を有する幼若未熟の芽層系小細胞から成る点が正常上皮に比べ異型的であるだけで、細胞の成長分化に伴う形態変化は矢張り正常上皮の如く漸進的で順序と秩序が保たれ、組織全体としての統制が未だ認められる。又細胞分裂はなお定期的律動的に営まれてる結果、有糸分裂像に遭遇することは殆んどあり得ない。以上の如く細胞分裂が定期性を保ち細胞の形態変化に統制が認められるなら、上皮の増殖が外観上は如

何に旺盛である如く見えても、斯かる変化は一時的可逆性で増殖を促す原因をなしてはる刺戟が去れば又元の状態に復帰し得る可能性があるから癌とは云い難い。

しかるに外観上深部に浸潤性増殖を開始しての前癌性異型上皮は勿論、亦譬え浸潤性増殖を認められない正常位前癌性異型上皮内の暗調未熟芽層系小細胞内に、有糸分裂像や核の増大、染色質の粗大顆粒状化又は糸状化、核液の増加による明調性を伴う核機能旺盛なる分裂間際の多角大形明調細胞が乱雑無秩序に現われ、周囲を囲む暗調未熟小細胞からは確然と不連続的或は飛躍的变化と思われる多態性を示す場合には、斯かる明調細胞群とを部分的に前癌性変化より突然変異を起し癌性化した最初期癌性変化像と診断を下し得る。何んとなれば斯かる多角大形明調成熟細胞群は細胞分裂が不定期に陥つたと思われるのみならず、細胞の發育分化も統制の枠から逸脱し、成長分裂共に自律性を獲得した単細胞性新種の細胞集団と思はれるからである。斯かる細胞群の変化は恐らく恒久不可逆性で増殖を促してはる刺戟が例え取除かれても一度獲得した非協調的独自性増殖力は永遠に継続せられ再び元に戻ることなく、従つて自然治癒は望み得ないだろう。上述の鑑別目標は独り組織検査に限らず、塗抹検査法にも略当嵌る。

斯くして私は前癌性変化と癌性変化の形態学的区別を明かにしたばかりで無く、癌腫の早期発見早期治療上極めて大切であるにも不拘、これ迄形態学的証明は至難とされた兩者の間に介在する突然変異を起こす直前直後の組織像をも解明出来たものと信ずる。私は以上の論旨を更に徹底し立証するため多くの症例を挙げたいのであるが、本文には紙面の制限と写真の掲載を許されないので遺憾乍らそれは省略する。

附 議

田中 良： 我々は供覧標本の如く癌か否かの判定に苦しむ例を時に経験します。核分裂像の見られない癌の存在する可能性を考える時連続切片による精査、その他の観察ものぞましいと思います。

川中子止善： 1). 癌か否かの決定に有糸分裂像の有無以外に静止細胞の發育分化も統制ある変化にも注意して行つて。

2). 頸管腺の下に入り込んで1個又は2個或はそれ以上の細胞群は扁平上皮系細胞で核の増大、明調化、染色質の粗大顆粒状等から癌細胞と認める。他の部位には充実性の癌胞巣を認める。

3). 幻燈に示した第1例は試験的切除標本であるから連続標本ではない。本例は前癌性変化で手術後の経過は非常に良好現在健康状態に復して。

77. 子宮頸癌患者の尿路病変について 増淵一正, 天神美夫

(癌研究会附属病院, 婦人科)

On the Urinary Tract Changes by the Cancer of the Cervix Uteri.

KAZUMASA MASUBUCHI, YOSHIO TENJIN.

子宮頸癌の診療に當って尿路検査は忽せに出来ない。古来、頸癌死亡剖検所見で尿路変化の多いことは知られていた (Williams, 1895 等)。そして頸癌死亡原因の大部分は尿管閉塞に基づく尿毒症である (Ewing, 1919) と考えられた。Herger 及び Schreiner (1926) は剖検で 53

私共は 1951 年 1 月より 1952 年 2 月までに入院した頸癌患者 135 例全例について、加療前に尿路の検査を実施した。検査方法は、1) 膀胱鏡検査 2) Indigocarmin 排泄試験、3) 腎盂尿管造影法を併用した。以下、その成績について報告する。

1. 子宮頸癌における尿路病変と進行

期との関係について、第1表に示した如く、135例中42例に腎及び尿管に拡張を認めたが、既往尿路疾患又は先天的異常を除外すると、33例で、その細部を見ると、早期癌には異常なく、第Ⅱ期6.3%、第Ⅲ期27.3%、第Ⅳ期65%と、病期の進行と共に著増し、平均24.4%に病変を認めた。これ等の病変は、骨盤

2. 子宮旁結合繊浸潤と病変との関係、左右に分けて観察し、浸潤の程度を高度、中等度、軽度、浸潤なしの4段階に区分した結果、第2表に示す如く、右側では17.1%，左側では16.3%で、ほぼ同程度に病変を認め、浸潤度の高度になるに伴って高率となっている。

浸潤度	例・右側	病変あるの	%	例・左側	病変あるの	%
浸潤	31	1	3.2	29	0	0

3. 癌進行期と尿路病変側との関係、第3表に示す如く、病変を示したものは33例で、そのうち一側病変21例(63.6%)、両側病変9例

(27.3 %), 一側病変他側機能不全3例 (9.1 %) となっている。進行期の進むにつれて著増していることは既述の如くで、両側病変も第Ⅲ期及び第Ⅶ期に多い。又、形態学的には病変を示さずに機能障害が色素排泄試験に依って認められたものは第4表の如く第Ⅱ期以上の進行期の症例に認められた。

220

第3表 進行期と病変例

進行期	例	一側腎及び尿管拡張	両側腎及び尿管拡張	一側腎病変及び他側機能不全	計
0	3	0	0	0	0
I	14	0	0	0	0
II	32	1	1	0	2
III	66	13	5	0	18
IV	20	7	3	3	13
計	135	21	9	3	33

第4表

進行期	例	機能不全のみ
0	3	0
I	14	0
II	32	2
III	66	3
IV	20	2
計	135	7

第5表 頸癌に合併せる膀胱変化

頸癌進行期 所見	0	I	II	III	IV	計
水疱状浮腫				2	5	7
浮腫				17	16	33
潰瘍				1	2	3
壊死					1	1
肉柱形成				4	3	7
腫瘍形成				2	2	4
後三角部両側囊状陥凹高度		1	4	6	4	15
後三角部の腫瘍隆起高度			4	16	12	32
尿管口の収縮特に弱きか、無きもの				5	12	17
膀胱容量(290 cc 以下)				3	3	6
病変を示す例	0	1	5	36	20	62
%	0	7.1	15.5	54.5	100.0	45.9
変化全く無い例	3	13	27	30	0	73
全	3	14	32	66	20	135

示すると、第5表の如くで、第I期に7.1%，第II期15.5%，第III期54.5%，第IV期100%に所見を認めた。しかして、第I，II期では著しい所見はないが、第III，IV期になると、水疱状浮腫、浮腫、潰瘍、壊死、腫瘍形成等の重篤な所見が屢々見られる。

以上の如き成績を得たが、これを要するに、腎盂尿管所見及び膀胱鏡所見は何れも癌進行期の進むに伴つて高率に且つ高度に病変を示し、これは癌浸潤に基因するものと判断された。加療前においてこれ等病変の有無を詳知し置くことはその後の診療に極めて有利であると考える。

(なお、頸癌進行期は、所謂 Cancer in Situ を第0期として別個に取扱い、

その他は1929年国際連盟分類に従った)。

78. 各種の腫瘍組織における核酸の組織化的研究

杉本顯俊，土井甲子郎，平山雅生，石黒佐喜男 (大阪大学医学部第二病理)

Histochemical Studies on Nucleic Acids of Various Tumor Tissues.

AKITOSHI SUGIMOTO, KOSHIRO DOI, MASAO HIRAYAMA, SAKIO ISHIGURO

〔材料〕手術によって得た各種腫瘍組織 322 例，うち良性 108 例，悪性 214 例：乳腺 75，

子宮 65, リンパ腺 23, 胃 24, 皮膚 22, 腸 13, 甲状腺 12, 口腔 11, 舌 9, 卵巣及鼻咽喉各 8, 腹膜 7, 睪丸 6, 骨 4, 扁桃腺及陰莖各 3, その他 11 種 27 例を Carnoy 固定, パラフィン切片として核酸の組織化学的検索を行った,

〔方法〕 ピロニン・メチル緑染色で, リボヌクレアーゼ処理により除去されるピロニン着色をリボ核酸(RNA), メチル緑及びフォイルゲン反応で着色するものをデオキシリボ核酸(DNA) とみなした。

〔成績〕 良性腫瘍: ポリープ, 線維腫, 乳嘴腫, 腺腫, 筋腫, 軟骨腫, 血管腫, 神経線維腫, 神経節細胞腫, 粉瘤腫等上皮性非上皮性何れも, 核酸染色はその母組織と大差がない。腺腫その他分泌機能を有する細胞は一般に RNA に富み, 大体において細胞の背の高さに平行する。その際基底膜の細胞も多少とも腺細胞に平行した RNA 量を示す。間質は一般に RNA に乏しく染色も一様でない。上皮性細胞は中等量~大量の RNA を有する核小体を示すのが多い。非上皮性の腫瘍は一般に RNA に乏しく, 染りも diffus で不明瞭なものが多い。

DNA は何れの核にも必ず証明されるが, その濃度は区々である。概して上皮性の腫瘍細胞が濃染する。非上皮性の腫瘍細胞は母組織の反応に近い。

悪性腫瘍 癌腫: 扁平上皮癌はその形態の複雑なる如く, 核酸量もまた大きく変動する。一般的には正常扁平上皮の染色像の原則——基底層に核酸の中等量を含み, 角化層に向って次第にその量を減ずる——を保持するようであるが, 明瞭な癌巣を作らず, また浸潤性増殖を示すものでは核酸の変動が大きい。核小体にピロニンの濃染を示すものが多いが, その量は必ずしも細胞質の RNA と平行しない。DNA は概して核に中等量に含まれるが, 癌巣を作らぬものに増量する傾向がある。

腺癌の RNA は腺腫と同様に細胞の背の高さに応じて増減するものが多いが, 例外も多く, 大きな腺腔を有する背の高い円柱状細胞でもピロニンに染らないものも相当ある。腺構造の乱れたものでは RNA 量は不定で, 殆んど何等の規則性をも認められない。DNA は構造の不規則なもの程強く現れるようである。

嚢子細胞癌は大体腺癌に準ずる。

肉腫: リンパ芽細胞肉腫では RNA は細胞質に殆ど認められず, 核小体に中等度に染る。DNA は核膜に中等度, 核質には大きな滴状物として染り, 微細な顆粒に乏しい。リンパ肉腫も略々同様である。両者とも DNA 量の変動が大きく個々の核は濃淡種々に染る。ホヂキン氏病の大型細胞には中等量の RNA が認められる。多型リンパ肉腫では細胞質に中等度の RNA を示すものが多い。

特殊な腫瘍: 悪性絨毛上皮腫では Langhans 巨細胞の核小体のみが RNA 陽性で, DNA は巨細胞及合胞細胞の核に中等量存する。悪性甲状腺腫では RNA は明瞭でなく, DNA が大量に染る。精上皮腫, Disgerminom では RNA は微量, DNA は大量である。吉田肉腫

の核酸像は別に詳しく発表する。

〔考按及び結論〕 1. 人体各種組織より得た腫瘍 322 例につき核酸の組織化学的検索を行った。約言すれば、良性腫瘍では母組織との類似性を示し、悪性腫瘍では極めて雑多で殆ど規則性を示さないと言える。強いて言うならば癌の場合は分化の低度が低く、無構造性のもの程 RNA, DNAとも増加を示し、一般に腺癌に RNA を多く含む傾向がある。

2. 腫瘍組織の形態学的構造より見た悪性度と核酸の含有量との関係については、例えば正常線維組織、線維腫、神経線維腫、線維腺腫、線維肉腫また筋腫と筋肉腫などの系列では核酸は悪性化したものに増加しているように見えるが、上皮性腫瘍の系列では必ずしもそうではなく、むしろ減少しているものも多数あり、判然とした結果を示さなかった。

3. 腫瘍組織の核酸はその発生乃至は転移した臓器によつては、余り明瞭な差がなく、同種の腫瘍は略共通した核酸像を示す。

4. RNA陽性の核小体が或種の肉腫細胞に明瞭に認められること、癌細胞でも RNA を全く示さないものがあること、肉腫細胞の細胞質に相当量の RNA を有するものがあること等よりして、核酸の態度を以て吉田肉腫細胞の起原を指向することは出来ないと考える。

なお腫瘍組織におけるフォスファターゼ及び核酸との関係については目下検索中である。

79. 吉田肉腫細胞の脂肪について 朝野孝彦 (東北大学医学部病理学教室)

On the Fat Substance of Yoshida Sarcoma Cells. TAKAHIKO ASANO

吉田肉腫は、腫瘍細胞が一個宛自由細胞となっているので、腫瘍細胞の脂肪量、成長の時期による量の消長、脂肪滴の細胞内の位置等に関する研究に最も適している。

私は吉田肉腫細胞につき、主として中性脂肪を中心として研究を試みた。染色法は、塗抹標本、ホルマリン蒸気固定、川村氏法により多少の修飾を加えた。Cesaris-Demel 氏法も併用した。観察事項は次の五項目に分れる。

1. 腫瘍の成長が正常に経過して約 12 日で腫瘍死する場合。(正常経過)。2. 自然治癒する場合。3. マウスに異種移植した場合。(異種移植)。4. 腫瘍ラッテを移植後飢餓にした場合。(飢餓実験)。5. 化学療法試験を行った場合。(化学療法)。

1. 正常経過、移植後 9 時間位まで細胞胞体周辺部にレースの飾り様の空胞がみられる事があるが、これは脂肪ではない。2 日目から 8 日目までは、腫瘍細胞に脂肪はみられないが、9 日目になると細胞胞体周辺部に細かい脂肪滴が出現する。後にこの脂肪滴の間にやや大きな空胞を交える。

2. 自然治癒する場合。腫瘍細胞が盛んに増殖する 5 日目頃までは脂肪滴はみられない。そ

の後かなり大きい脂肪滴が細胞内に出現し、かかる脂肪滴細胞が増加し、大空胞も交え、2～3日にして細胞は腹腔内から消失する。自然治癒が速やかに起る場合には、大脂肪滴の細胞内出現もそれだけ早い。

3. 異種移植。マウスに異種移植後3～6日目までは非常に細かい脂肪滴がみられ、7日目になるとやや大きな滴状（自然治癒の場合より常に小さい）となり、空胞を交える。大体8日目には腫瘍細胞は消失する。自然治癒の場合もこの場合も滴状脂肪を主として細胞体の周辺部にある。

4. 飢餓実験。移植後直ちに飢餓にすると、4日目までは、胞体周辺部に細かい脂肪滴がみられ、増殖はあまり盛んでない。しかるに5日目以後になると、この脂肪滴がみられなくなり、却って盛んな増殖が起り、普通よりは少し早く8日目前後に腫瘍死する。

5. 化学療法。Aminopterin, Cacodylic acid, Arsenic acid, Nitrogen mustard N-oxide 等を作用させた場合を観察した。一般にこれらの物質によって起る核、原形質の形態学的著変に比較して、脂肪所見に乏しい。Nitrogen mustard の場合に、細胞消失の前に、細胞の空胞化と共に、細かい脂肪滴がみられる。この脂肪滴は核の周辺部に比較的多い。

以上の実験から次の事が分かる。

1. 腫瘍細胞には、増殖の盛んな時期には脂肪は現われない。脂肪顆粒、滴等の出現は変性過程の所見である。

2. 脂肪の現われる腫瘍細胞には、二つの型がある。一つは脂肪滴のみを有し、他は脂肪滴と空胞とをあわせ有する。後者は前者より常に後に現われ前者より変性の程度がさらに進んだものとみなされる。

3. 飢餓実験の場合は正常経過の末期即ち7～8日目頃に起るのと同じ脂肪所見が非常に早く移植後2～3日目で起ってくる。この二つの場合の脂肪化 (Verfettung) は全く同じ意味のもので、腫瘍細胞の一種の飢餓状態に起因するものと解される。自然治癒、異種移植の場合にも、同じ様な脂肪所見があるが、前二者とは同じ意味のものではないであろう。後者の場合には最初の細かい脂肪顆粒が大きな滴状となつてくる。

4. 飢餓実験の場合に、最初増殖性が乏しく、その時期に脂肪滴があり、後に脂肪消失してこの時期に増殖が盛んになり、ついに腫瘍死する現象は甚だ興味がある。この問題を追求した。肝星細胞脂肪化と腫瘍細胞増殖との関係は病理学会の方へ報告する。

5. 腫瘍細胞に核の脂肪化はみられない。化学物質が強い核の破壊を起したような場合にも核の脂肪化はみられなかった。

結論をのべれば次の如くなる。1. 腫瘍細胞には、増殖の盛んな時期には脂肪は現われない。変性の過程においてのみ現れる。2. 脂肪の現れる腫瘍細胞には、二つの型がある。一つは脂肪滴のみを有し、他は脂肪滴と空胞とをあわせ有する。後者は前者からさらに変性の程度がす

すんだものと見做される。3. 腫瘍細胞には核の脂肪化はみられない。(文部省科学研究費による)

80. 吉田肉腫細胞におけるフォスファターゼ並びに核酸の組織化学的研究—特にX線照射の影響について

安田龍夫, 杉本顯俊 (大阪大学医学部第二病理)

Histochemical Studies on Phosphatases and Nucleic Acids of Yoshida Sarcoma Cells, especially after X-ray Radiation. TATSUO YASUDA, AKITOSHI SUGIMOTO

〔実験材料及実験方法〕 吉田肉腫移植ラット約100匹を(1)X線一時照射群(300~500 rを1回) (2) X線連続照射群(100~300 rを隔日に) (3) 対照群に分け肉腫細胞の核酸(RNA, DNA)^{1), 2)}と酸性フォスファターゼ(Ac-ph)^{3)~5)}を組織化学的に検した。(術式及び特異性に関する論議は文献を参照)。

〔成績〕 対照群: 肉腫細胞は一般に細胞質及び核小体がピロニンで染り、共にRibonucleaseで除去される。核はメチル緑で淡染しFeulgen反応陽性である。細胞質のRNAの染色像は次の三型に大別される。第Ⅰ型: 極めて微小か又は少し粗い顆粒が極めて緻密且均等に充満し、非常に微細な網目状の間隙を有するのみで空泡や粗大な裂隙を作らないもの(図A, B)。第Ⅱ型: 細胞質内にRNA陰性の比較的粗い網目状の間隙が所謂明庭部に一致して現れ核と一定の位置的関係を保持するもの(図C, D)。第Ⅲ型: 比較的大きな空泡状又は粗大な網目状の不染色部が核や明庭と殆ど無関係な位置に不規則に現れ、大小不同で、或は1~2個、或は蜂巣状に細胞質全体に拡がって存するもの(図E, F, G)。

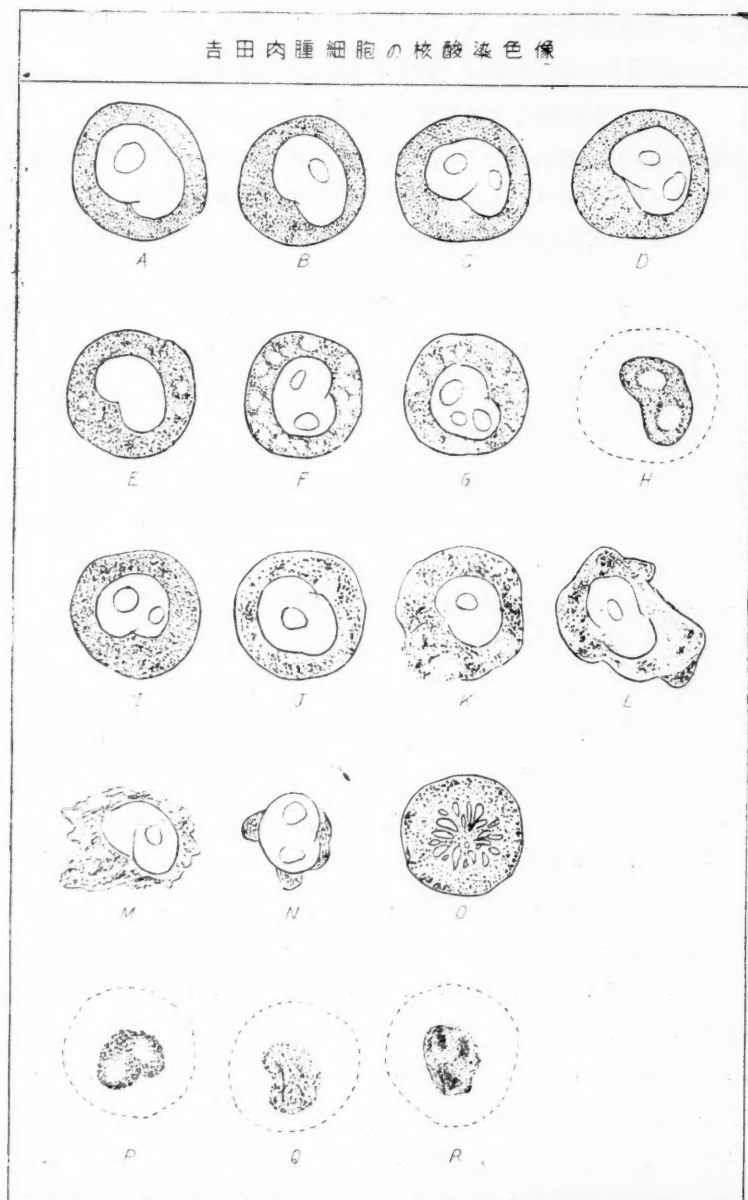
各型の出現は肉腫の発育と不可分で、早期にはⅠ型が最も多くⅡ型、Ⅲ型は比較的少数中期にはⅡ型が断然多くⅠ型、Ⅲ型は少く、末期にはⅠ型は稀でⅡ型は中等度、Ⅲ型が比較的多数を占める。即ちⅠ型は幼若期、Ⅱ型は増殖期、Ⅲ型は老廃期の細胞であるといえる。分裂期のRNA顆粒は一層微小で少々淡染し略々均等に分布する。RNA顆粒の大小、濃度の差は明瞭でないがⅠ型では小さく濃染し、Ⅱ型では中等度、Ⅲ型では粗くて不均一である様に思われる。

Feulgen反応で核は一般に他の細胞に比べて遙かに微細、且淡染する顆粒を充す。核小体は殆ど又は全く染まらず、その外周に顆粒が密集し、核膜の方に滑らかに移行する。核膜は少々濃染する。明庭に面する湾入部の核質、核膜は稍淡染する傾向がある(図H)。細胞質にはFeulgen陽性の物質は認められず、分裂時には染色体のみが濃染する。Ac-ph反応の所見は既に第10回癌学会で発表した。

X線照射群: 一時照射群のRNA染色は2時間後でⅢ型が増加し、顆粒も網目も粗く(図

I), 配列及び染まりが不規則になる (図J)。24時間頃から細胞質の萎縮崩壊が起り (図K), 遂に細胞質が極めて淡い陰影となるものや核の露出が起る (図L, M, N)。この際核小体が比較的最後まで明瞭に認められる事は面白い。分裂時のRNA顆粒は細胞質周縁が濃染し, 濃淡

吉田肉腫細胞の核酸染色像



大小の粗い顆粒が混在する (図O)。分裂期のか様な染色の不規則性は対照では認められない。以上の変化は大体照射後 72 時間頃を峠として漸次回復し照射後 5 日頃には対照に近い像となる。

Feulgen 反応では粗大な顆粒の不規則な配列と濃縮線條や斑紋の出現崩壊等が RNA の變動に平行して認められる (図P~R)。

Ac-ph 反応に対するX線の形響を要約すれば吾々の所謂第Ⅲ型の増加であり、それはⅠ:Ⅱ:Ⅲの比率の変化で示される。しかもこれら各型の推移が対照でもX線照射群でもRNAの各型の推移に甚だしく類似しているという事は注目に値する。

X線分割連続照射では一時照射の場合と本質的に同じ変化が徐々に且つ持続的に起り高度に達する。以上の効果は早期に照射する程顕著である。

〔結論〕 (1) 吉田肉腫細胞を核酸の組織化学像から3型に分類して考察した。(2) 細胞質のRNAが細胞の發育時期と密接な關係を以て消長し Ac-ph の変化と極めて類似した推移を示す事きた所謂明庭部が核・細胞質相互間の物質の交流及び細胞全体の代謝に重大な機能的役割を果す事が示唆された。(3) X線照射の効果が核酸及び Ac-ph の消長に極めて顯著に反映する事、しかも両者の變動が平行して起ることが一時照射及び分割連続照射によって確められた。

〔文獻〕 1. Brachet, J., Compt. rend. soc. biol., 133: 88 (1940) 2. Stowell, R.E., Albers, V. M., Stain Technol., 18: 57 (1943) 3. Shimzu, N., J. Compt. Neur., 93: 201 (1950) 4. Lillie, R.D., Histopathologic Technique, (1948) 5. Rabirowich, M. et al, Stain Technol., 24: 147 (1949)

81. 吉田肉腫發育經過中の核酸代謝 (第Ⅲ報)

飛岡元彦, 上岡和夫 (名古屋大学環境医学研究所)

Nucleic Acid Metabolism During the Development of Yoshida Sarcoma

MOTOHIKO TOBIOKA, KAZUO UEOKA

DNAの消長について、吉田肉腫に関し腹水中の腫瘍細胞中のDNA量を移植後の経過に従って、逐日的に定量した結果は既に前報に記載した所であるが腫瘍細胞の 10^5 個中に含まれるDNA量を各時期或は各個体間で比較して見ると個体間の換算値の間に相当の不揃がある事、移植後の日数が早い期間では腫瘍細胞の含むDNA量が移植後日数の長い個体中にあるものより大であると思われる傾向がある。この事はDNA量が一定の内臓臓器に含まれるものは大体一定であり、又腫瘍に関するそれも余り著明な變動がないとされている今迄の報告と稍々趣を異にする値が混在する。吉田肉腫細胞以外については同様 Schneider の方法を用いて白鼠脾の圧擦汁について細胞数 10^6 に含まれるDNA量を定量した結果は大体一致して 0.29 γ 程度

になった事からも、肉腫細胞間に時に相当の量的相異が認められる事は、DNA合成に何か異型的なものがある様に思われる。又吉田肉腫細胞の形態学的な異型即ち染色体数の異常や分裂障害による異型に伴う核内模様の変化がその條件に考えられるかも知れぬ。又移植後経過日数が早い時期即ち移植後普通第3日乃至第5日頃迄、移植第10日前後或は動物が腫瘍死する前頃とを比較すると腹水中の腫瘍細胞には種々の退行変性と思われる変化又は細胞或は核の形及び大きさの異常が多く認められる。この事はギームザ染色標本で観察しても大体判明する。又腫瘍細胞の分裂像が多く、又細胞数が移植後早い時期に増加する事は腫瘍細胞の繁殖速度が早いと考えられる。反対に移植後経過日数が長い個体中では腫瘍細胞の繁殖速度は遅く、又細胞に諸種の退行変性が現われている事から察して繁殖する力も平均的には弱いと考えたい。さてこれ等の細胞も大部分は生きた細胞である事は超生体観察に際し比較的簡単に認められる。即ち細胞質内の顆粒の出現や運動或は細胞質突起の形成をよく認める。これ等の事から考えDNA量が移植後経過日数の早いものと遅いものとで異なる事は細胞が既に死滅した事に依るとは考えない。腫瘍細胞の異型性、退行変性或は繁殖の早さ又は力と関係してDNA量の消長が認められると考えたい。

組織化学的に Feulgen 反応を施した標本と定量結果を照合すると Feulgen 反応では全経過を通じて顕著な増減なく、又腫瘍細胞の大形な核に反比例的にうすい着色を示す事はDNA量が或る決った値を示している様に考えさせられ、この定量値と一定しない点は検討を要する。

RNAの消長について。RNAについてもDNA同様個体間の値の不揃と経過に伴う量的差異が認められ、経過に関しては初期に高く末期に低い値をとる傾向が認められ、RNAが腫瘍細胞の繁殖の盛な時に強く合成が起っていると考えられる。且つ吉田肉腫細胞のRNA量は他の正常腹水成分中の細胞のそれより 10^6 個中に含まれる換算値が高い値を示している。

即ち移植後の経過に対し前期中のDNA量の平均は15例において0.76r、後期10例において0.54rを示し、RNA量は夫々3.38r、1.01rとなりRNA/DNAは前者4.21程度、後者2.02程度である。(文部省科学研究費による)

82. 吉田肉腫の呼吸及び無酸素解糖. その後の研究

釜洞醇太郎, 寺島 寛, 妹尾亘明 (大阪大学医学部第一病理学教室)

Further Studies on the Respiration and Glycolysis of Yoshida Sarcoma.

JUNTARO KAMAHORA, HIROSHI TERASHIMA, TSUNEAKI SENOO.

前回吉田肉腫の呼吸値 QO_2 -22.0 と発表したがこれは可成変動する。今回は皮下に移植した吉田肉腫の発育経過の非常に早いもの及び、遅いものについて呼吸値を測定した。

材料は薄切片として Warburg 氏間接法を用いた。動物は雑系大黒ネズミ体重約50瓦のもの

のに腹水肉腫 0.4 cc を皮下に注射した群と、他方体重 70 瓦のものに 0.15 cc を注射した群においてすべて測定した。前者は肉腫の発育は極めて早く注射後約 15 日間で動物は死に至った。又肉腫の発育しきらぬ間にも死ぬものも多い。後者は肉腫の発育は除々で動物は約 1 ヶ月或はそれ以上生存しているし、移植陽性率も低かった。

前者群中で呼吸値の最低のものを示すと

移植後日数	呼吸値 QO_2	
7 日	-22.8	
8 日	-17.1	
11 日	- 5.1	
12 日	- 3.2	
13 日	- 9.1	
14 日	- 9.2	であった。

又約 14 日頃で死亡した他のものにおいて

11 日	- 5.3	
12 日	- 5.3	で上述の値とよく似ている。

肉腫発育の遅い後者群では

9 日	-33.0	
11 日	-17.8	
26 日	-17.5	であった。

かように肉腫発育経過中において呼吸値は可成変動するが、何れも動物死亡期に近づくとも移植後肉腫が比較的に除々に発育する前半期よりも QO_2 は一般に低下する。呼吸値変動の詳細について又その因子等については今回の実験では説明し難いが、発育経過の似たものは QO_2 も可成似て一定してくる様に思われる。吉田肉腫は他の肉腫に比して非常に悪性であり、その動物に及ぼす影響力の動きや、雑種大黒ネズミの個体差等複雑な多くの因子を含んでいるので変動が生ずるとも考えられる。

今回は呼吸値の変動とその最低値を報告する。

一方無酸素中解糖値との関係は明らかでなく寧ろ前回発表した 肉腫/体重 百分率に多少の例外はあるが略々比例している。次にその値を示す。

無酸素中解糖値 $Q_M^{N_2}$	肉腫/体重百分率	移植後日数
+ 20.3	5.2 %	9 日
+ 19.3	5.4 %	12 日
+ 16.4	3.8 %	8 日
+ 15.1	3.6 %	11 日
+ 10.6	2.6 %	9 日
+ 8.2	2.5 %	12 日

(本研究は文部省科学研究費による)。

83. 腫瘍組織中の K 量及びその意義について

荒木正哉, 藤田樹夫, 海老原勝

The Amount of Potassium and Its Significance in the Tumor Tissue.

MASAYA ARAKI, MIKIO FUJITA, MASARU EBIHARA

(Department of Pathology, Kyoto Prefectural University of Medicine)

This is to report the result obtained by statistically investigating the data of quantitative analysis of the amount of potassium (K) in tumor tissues by employing an intermittent arc spectrograph, in referring the data on the amount of calcium and its weight rate previously reported by Araki.

100 specimens are used for the experiment, in that 71 specimens are malignant tumors, 12 benign tumors, and 17 specimens normal tissues. The intermittent arc-spectrographic method is employed for the experiment. 4044.2A H. Kayser's table is used as the line for the quantitative analysis.

The average values are as follows:

I. Specimen	No. of specimen	mg/kg in fresh tissue	Specimen	No. of specimen	mg/kg in fresh tissue
All specimens	100	1063.3397	epithelioma		
Tumor tissues	83	1221.7903	Primary focus in the uterus	1	1783.3167
Malignant tumor	71	1358.9183	Metastatic focus in the liver	1	795.0281
Carcinomata	67	1322.3506	III. Ovarial cyst(45)		
Sarcomata	4	1982.4260	Wall	1	515.0816
Benign tumor	12	401.4491	Content	1	283.6558
Normal tissues	17	427.9969	Atheroma		
II. Gastric cancer	15	1377.2900	Wall	1	393.7153
Medular cancer	8	1515.7183	Content	1	208.9158
Scirrhus cancer	6	1216.4318	IV. Malignant tumor of the animals		
Primary malignant tumor of the ovary	6	1361.6902	Chicken sarcoma	1	1483.6805
Metastatic tumor of the ovary	1	1765.8705	Flexner's cancer	1	2058.8349
Primary cancer of the liver	6	1338.5592	V. Sex difference		
Metastatic cancer of the liver	4	1379.3494	Male	37	1303.4712
Cancerous foci of the liver.			Female	41	1055.4019
Central part	2	1872.6670	VI. Age difference		
Marginal part	2	1287.4430	Up to 30	6	1301.5582
Malignant chorionic			30—50	36	1146.3445
			Above	33	1335.8344

Statistical study on the group I and II revealed as follows:

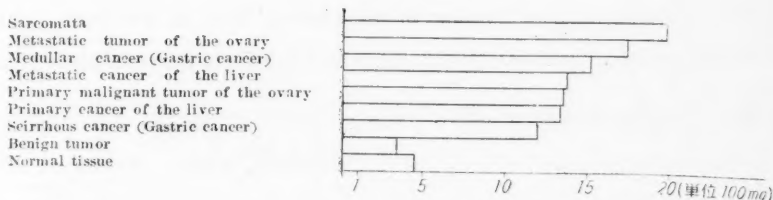
(A) Notable difference is seen at the level of significance of 0.01, between:
(a) Normal tissue and tumor tissue. (b) Benign tumor and malignant tumor.
(c) Sarcomata and carcinomata.

(B) Notable difference is seen on the subject listed below at the level of significance of 0.05, between primary malignant tumor and metastased tumor of the uterus.

(C) No notable difference is seen at the level of significance of 0.05, between
(a) Benign tumor and normal tissue, and (b) Scirrhus type and medullar type of the gastric cancer.

Fig 1 shows the correlation between malignancy of tumor and average amount of potassium.

Fig. I



It is obvious that more K is found in malignant tumors, especially in sarcomata (app. 4 times) than in normal tissue.

Yet not much difference in the amount of K is seen between the normal tissue and benign tumor

Weight rate of "Ca (Reported by Araki) and K" is as follows:

	No. of Specimen	K	Ca	K/Ca
Tumor tissue	30	1163.9	367.4	3.1
Malignant tumor	23	1400.0	421.8	3.3/1
Sarcomata	1	1855.8	2612.5	1/1.4
Carcinomata	22	1378.8	322.2	4.2/1
Benign tumor	7	388.1	188.7	2/1
Normal tissue	1	443.1	123.3	3.6/1

(average of 9 Spec.
for K)

From the above results, Clowes-Fribie's hypothesis, which says that a rapid growth is seen when the value of K/Ca shows 2/1 or 3/2, is not uniformly applicable.

For the carcinomata, on the result of statistical study of the correlation between the amount of K and advancing age, (a) 31—50 and above 50 and (b) up to 30 and 31—50, does not show any notable difference even at the level of significance of 0.05. It is impossible to find any rational result between advancing age and the

amount of K through this experiment.

Summary: (a) K exists remarkably more in malignant tumors than in normal tissues. A correlation may exist between malignancy of tumors and the amount of K. (b) More K and Ca are found in more malignant tissues, but we could not obtain the result which is uniform with the result reported by Clowes and others. (c) For the age, it could not be said that the amount of K in tumor tissues varies with rational difference, especially for the persons of advanced age.

(文部省科学研究費による)

84. 肝癌生成過程における白鼠の肝鉄量について

森 和雄, 川井三郎, 重田吉輝 (昭和医科大学, 医動物学教室)

The Determination of Iron Content in the Liver of Rats in the Course of Liver Cancer Production. KAZUO MORI, SABURO KAWAI, YOSHITERU SIGETA

木下法に従い, 白鼠に Butter Yellow 白米食を与え, 14 週を経て後, 正常白米食にかえし, 更に 2 週乃至 3 週飼養した。このような白鼠を出血死せしめ, 肝病変を肉眼的正常, 表面不平滑, 肝硬変乃至肝癌の 4 区分に分ち, その各々をデシケーター中で減圧乾燥秤量した。乾燥材料 100 mg 宛を採り, 硫酸酸化後, KSCN で呈色せしめ光電比色計で比色し, その全鉄量を定量した (Kennedy 法)。

実験結果を百分率で表 1 に示した。対照として用いた 15 例の正常肝の全肝鉄量は 0.0129 mg % (新鮮材料として換算した場合は 0.0039 mg %) であった。この値を 100 として病変のある肝鉄量を比較すると, それぞれ肉眼的正常, 表面不平滑, 肝硬変並に肝癌の場合, 乾燥材料では 231, 173, 113 並に 58 % を, 新鮮材料では 218, 182, 113 並に 41 % であった。

肝癌生成過程における白鼠肝鉄量 (百分率)

	例 数	乾燥材料	新鮮材料
正常肝 (対照)	15	100	100
肉眼的正常	12	231	218
表面不平滑	11	173	182
肝 硬 変	23	113	113
肝 癌	10	58	41

即ち肝癌生成過程における肝鉄量の消長

は乾燥・新鮮材料共に同じような傾向を示した。しかし肉眼的正常肝の全鉄量は最高で正常肝の 2 倍以上に達し, 表面不平滑肝では 173 乃至 183 % であった。更に肝硬変の場合は正常肝を少し上まわる値を示し, 肝癌の際は正常肝の半減値にすぎない。

この肝癌の値は既報告に近い数字を示している (岸・藤原・中原: 癌, 31, 1, 1937)。

平行して行なわれた肝カクラーゼに関する実験と比較すると, 癌組織のカクラーゼ作用の低い点は完全に一致している。しかし肝癌生成過程中的肝鉄量の消長は必ずしも肝カクラーゼ作用の変化と平行的関係を示さなかった。(文部省科学研究費による)

85. 瀬谷癌反応の改良法並びに本態に関する研究 (第Ⅱ報)

瀬谷五郎 (横浜医科大学病理学教室)

An Improved Procedure of Jeya's Cancer Reaction with Some Considerations to Its Essentials (II Report) GORO SEYA

第一報において血漿使用が有効であるとし、滴数で試薬用量を示したが、これを容量 (cc) に改め、本態に関する実験からビタミン B₁ ビタミン C を加えることにより何人にも判定を明確に、容易に、短時間にし得る様になった、

(1) 実施方法. 1) チトラート或いは生理的食塩水で、滅菌注射筒、針、スピッツグラスを洗い、それを以て 6 cc 採血し、2 回 (3000 回転, 10 分づつ) 遠心沈澱し、完全に血清を分離し血清 1 cc を用意する。次に下図の如く施行する。

第1表

試薬	容量(cc)	備考
5 mg ビタミン B ₁ (1 cc)	1 (滴)	1/2 静脈針をつけた注射筒で、ビタミンを滴下し、正確に 38°C に 60 分保ち、後室温に 30 分放置し、次の試薬を順次に加える。単位の正確なビタミン使用が望ましい。判定に影響する。
50 mg ビタミン C (1 cc)	2 (滴)	
純アルコール	0.1	1 cc. メスビベット使用
10 % 苛性カリ溶液	0.15	1 cc. メスビベット使用
5 % 硫酸銅溶液	0.1	1 cc. メスビベット使用, 5 分子結晶水含有の硫酸銅, 7.82 g を蒸留水 100 cc に溶したものと
0.02 % フクシン溶液 (高田反応用)	0.12	1 cc. メスビベット使用

試薬滴下毎に良く振盪混和する。対照を必ずとって反応を施行する。

なお、夏季気温上昇による不利な条件は、氷水使用によって補正出来る。冬季気温 10°C 以下の場合も、10°~25°C の室温で施行する。血清は採血後 24 時間以内に使用する。溶血血清は用いられない。

2) 判定。反応施行 10 分後に判定する。陰性は紫紺色、陽性は、これに赤の色彩を混える。

(2) 実施成績

第2表

分類	例数	陽性	疑陽性	陰性	的中率(%)
病理組織学的検査、剖検により癌と診断されたもののみ	100	91	5	4	91.00
臨床的、病理組織学的検査及び剖検により癌でないとい得る他疾患並びに健康者	104	4	1	99	95.19

疑陽性を呈したものは的中しないものとした。この内、健康者及び他疾患において陽性或いは、疑陽性と誤った例は軽度の溶血或いは血球混入、気温の上昇等の操作不備のため、或いは採血後 24 時間以上経過した血清を用いたためである。

(3) 本反応の本態に関する実験

本反応において陰性は紫紺色、陽性は、これに赤の色彩の加ったものであるが、陰性にお

いては、フクシンが還元され痛の場合は、フクシンが還元されないため赤色調を加味して来るものと考えられる。そこで血清中、フクシンの還元及びそれに関係ある物質を求め、文献により、痛患者血液中のアルギナーゼは、硫酸銅+ビタミン B₁ + ビタミン C により、賦活低値を示すことを知り、痛患者、健康者、及び他疾患患者血清に対し実験した、これよりビタミン B₁、ビタミン C を加えることにより反応施行後 10 分で明確に判定出来る様になった。なお、硫酸マンガンもアルギナーゼ賦活低値を来すと牧野氏は報告しているがこれを使用した実験では明確な成績は得られなかった。

次に 10°C 以下での反応は総て陰性、25°C が至適温度で、27°C 以上では総て陽性を呈する。60°C に 40 分保った血清は総て陽性を呈する。又悪性脈絡膜上皮腫 4 例が総て陰性を呈したことから性腺刺激ホルモンが反応を抑制するのではないかと考え、痛患者 5 例についてシナホリンを加え反応を施行し、全例完全に陰性を示すことを確認した。

反応施行後 10 分の pH はアンチモン電極により 12.8 を示した。

(4) 本反応の本態について アルギナーゼ或いはこれに類する酵素の性状の変化が本反応起因の一つと考えられたが、これではなお説明出来ぬ点もあり目下検索中である。

(5) 考察 末期のヘパトームにおいて本反応が陰性を呈するのは、肝臓機能が腫瘍により大部分障害された場合、血中に性腺刺激ホルモンが増量し(小林隆：臨床 3 (5) 昭. 25) これが反応を抑制する為と思われる。なおモイレングラハト 80 以上示す黄疸がある場合、茶褐色を呈し判定困難な場合がある。

(6) 結論 既述の改良によって短時間に且つ適確な成績を得る様になった。本反応は簡便で試薬も入手容易であり且つ良好な成績を得ている所から、広く痛診断に応用され得ると信ずる。

附 議

瀬谷五郎： 追試成績を見ますと、痛反応としては問題にならない結果が出ておりますが、ここに原因として、

- 1) 血清分離の不完全な点、即ち 2 回遠心沈澱し完全に血清分離したものではなくてはならない。判定を誤る。溶血血清は用いられない。
- 2) 使用された駒込ピペットによる試薬用量の差(駒込ピペットは製品によって相当の量的差がある)。
- 3) 5 分後の判定でなく翌朝の判定をとられた点

私は 1) に対し 3000 回転 10 分づつの遠心沈澱により完全に血清分離したものを使用している。2) に対しては 1 cc のメスピペットを使用する事にした。3) ビタミン B₁、ビタミン C を血清に加える事により、5 分後の判定に熟練を要したものが、10 分後に明確に何人にも判定出来る様になった。この 3 点に注意して反応を施行して戴きたい。

86. 瀬谷氏血漿癌反応について 淵上在彌, 梅田眞男, 藤岡小太郎 (癌研究所)

Seya's Plasma Reaction for Cancer. ARIYA FUCHIGAMI, MASAO

UMEDA, KOTARO WARABIOKA.

第 10 回日本癌学会において瀬谷氏は新たなる血漿による癌診断法を提唱し、胃痛において、88.6 %、その他の癌に 100 %に近い的中率をあげ、又非癌患者においても殆ど 100 %、健康者に 91.3 %の的中率を挙げたと報告している。他方原氏の追試例では、癌に 68 %、非癌 78.8 %、健康者 81 %の的中率であり他の癌診断法と比し特に優れているとは思われないと結論している。吾々も昨年 6 月より本年 1 月迄の間、本反応の追試を行ったのでその結果を報告する。

実験方法及判定。実験は瀬谷氏原法に随って行ったが、途中において同氏が変法として実施した通り滴数を正確にメスピベットを使用し c.c. で計測し実施した。

判定を瀬谷氏は、反応実施後 5 分以内で紫紺色に赤の色彩を混じたものを陽性とし、紫紺色のみを呈せるものは陰性としている。又翌朝判定の場合は赤味の強い小豆色を呈せるものを陽性。紫紺色を陰性、中間色を疑陽性として判定をなし、両者の判定方法で共に観察せる 13 例において、反応の異って判定されたものが 3 例あったと述べている。吾々の追試実験においては、5 分以内での判定はその色彩の変化で陽性、陰性の区別をすることが極めて困難であって判定上まぎらわしい場合が多いので色彩の安定せる翌朝の変化により判定を行った、然し 26 例(癌 13 例、非癌及健康人 13 例)において判定時間の相違により結果の異なるものが 11 例(癌 5 例、非癌 6 例)あった、その内で癌の 5 例においては、5 分以内に陽性を呈せるもの 2 例、翌朝判定では 2 例陽性、1 例疑陽性であり殆ど大なる差を認めなかったが、非癌 6 例においては、5 分以内では 6 例とも陰性反応を呈したが翌朝では 1 例が疑陽性、5 例は陽性反応を呈した。即ち非癌の場合は 5 分以内の判定の方的中率の上昇が認められた。

6 月より 9 月迄の反応成績

I 図 (非 癌)						(癌)					
病 名	例数	+	-	±	陰性率	病 名	例数	+	-	±	陽性率
胃 潰 瘍	9	8	1	0		胃 癌	17	7	8	2	
十二指腸潰瘍	3	3	0	0		食 道 癌	4	4	0	0	
胃 炎	2	1	0	1		結 腸 癌	2	1	1	0	
胆 嚢 炎	1	1	0	0		肺 臓 癌	2	2	0	0	
常習便秘症	1	1	0	0		計	25	14	9	2	56 %
健 康 人	8	6	1	1							
計	24	20	2	2	8 %						

10月以降の反応成績

Ⅱ図 (非 癌)

病 名	例数	+	-	±	陰性率
胃 潰 瘍	9	0	8	1	
十二指腸潰瘍	3	1	1	1	
胃 炎	4	1	3	0	
胆 嚢 炎	1	1	0	0	
肝 臓 炎	1	1	0	0	
大 腸 炎	1	0	1	0	
結核性腸狭窄	1	0	0	1	
人工流産	1	0	1	0	
健 康 人	7	1	5	1	
計	28	5	19	4	68 %

癌

病 名	例数	+	-	±	陽性率
胃 癌	16	5	10	1	
食 道 癌	5	3	1	1	
子 宮 癌	6	0	6	0	
肝 臓 癌	1	0	1	0	
直 腸 癌	3	0	2	1	
腎 臓 癌	1	0	1	0	
計	32	8	21	3	32 %

全期間中の反応成績総計

Ⅲ図 (非 癌)

病 名	例数	+	-	±	陰性率
胃 潰 瘍	18	8	9	1	
十二指腸潰瘍	6	4	1	1	
胃 炎	6	2	3	1	
胆 嚢 炎	2	2	0	0	
常習便秘症	1	1	0	0	
結核性腸狭窄	1	0	0	1	
肝 臓 炎	1	1	0	0	
人工流産	1	0	1	0	
大 腸 炎	1	0	1	0	
健 康 人	15	7	6	2	
計	52	25	21	6	40 %

癌

病 名	例数	+	-	±	陽性率
胃 癌	33	12	18	3	
食 道 癌	9	7	1	1	
肺 臓 癌	3	2	1	0	
結 腸 癌	2	1	1	0	
子 宮 癌	6	0	6	0	
直 腸 癌	3	0	2	1	
腎 臓 癌	1	0	1	0	
計	57	22	30	5	38 %

Ⅳ図 総 成 績

	例数	+	-	±
癌	57	22 (38%)	30 (53%)	5 (9%)
非癌及健康人	52	25 (48%)	21 (40%)	6 (12%)

動物実験成績

Ⅰ図

(正常ラッテ)

番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
5時間	—	—	—	—	±	±	—	—	±	—	±	—	—	—	—	—	—
翌朝	—	—	—	—	±	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

(移植腫瘍ラッテ)

番号	1	2	3	4	5	6	○7	8
5時間	—	—	—	±	±	—	±	±
翌朝	—	—	—	±	—	—	±	±

Cysticercus Sarcoma

○Rhodamin B Sarcoma

なお患者は癌研附属病院に入院し臨床的経過及び手術所見等で診断の確定せるものを使用したが病理組織学的検査は全てに行う事は出来なかった。

実験成績 (第Ⅰ.Ⅱ.Ⅲ.Ⅳ図参照)。成績は別表の通りであるが、吾々の判定が全て翌朝であったため、室温放置の時間が、かなり長い間であるので比較的室温の高い6月より9月迄と低い10月より1月迄の分とを別に集計した。温度の高い時は痛、非痛共に反応は陽性に傾くが、低い時は両者共に陰性の傾向を呈した。

動物実験 (第Ⅴ図参照)。Cysticercus Sarcoma, Rhodamin B Sarcoma の移植腫瘍ラッテと正常ラッテを使用しての本反応実験では二者の間に差を認める事が出来ず陽性反応を呈せるものは1例もなかった。

結論。吾々の追試した瀬谷氏反応の翌朝時判定成績は、癌57例中38%, 非癌及健康人52例中40%の的中率を示したのみで癌診断反応として使用するに適當とは思われなかった。(第Ⅳ図) (文部省科学試験研究費による)

87. 吉田肉腫の感受性(被移植性)に対する遺傳学的検討 (Ⅱ)

佐藤 博 (東北大学医学部病理学教室)

Hereditary Observations on the Susceptibility of Rats to the Yoshida Sarcoma (Ⅱ) HIROSHI SATOH

前回にはF₂迄の成績を発表した。その成績中F₁において自然治癒と認めたもの64例中、5例がその後腫瘍死した。(183日, 175日, 108日, 174日, 148日) この中174日で死亡

第1表

×434 (174日で腫瘍死)	—(173日目腹 水)→	5331 (22日で腫瘍死)
	—(174日目大網腫瘍)→	5334 (18日で腫瘍死)
	—(174日目心 血)→	5335 (38日で腫瘍死)

した動物 (×434) は前回報告の分類B), (ロ)の(3)と(4)の合併した型である。この動物より第1表の如く移植を行った、移植された動物は何れも少数細胞移植の場合の経過を示したが前回記した如く、かかる場合にも腫瘍細胞自身は変化していない。

F₂ は 50 頭の例数を増加した、対照として 1950 年, 1951 年の我が教室の購入雑種動物における統計をとった、

これに依ると純系繁殖動物内における自然治癒例は F₃ 迄漸次増加している。

第2表

	有効移植数	正 常 経 過	異 常 経 過	
			腫 瘍 死	自 然 治 癒
F ₁	149	122 (83.3%)	48 (20.9%)	59 (25.8%)
F ₂	149	68 (45.6%)	35 (23.5%)	46 (30.9%)
F ₃	45	24 (53.3%)	7 (15.6%)	14 (31.1%)
1950 年 (雑 種)	161	128 (79.5%)	6 (3.7%)	27 (16.8%)
1951 年 (雑 種)	246	222 (90.2%)	12 (4.9%)	12 (4.9%)
M. T. K (1) (1950, 1951 仙台, 雑種)	170	152 (89.4%)	6 (3.5%)	12 (7.1%)

この異常経過の部分をも、前回報告の分類に従って分類すれば第3表の如くなる。

第3表

	異 常 経 過					自 然 治 癒		
	腫	瘍	死			自	然	治 癒
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
F ₁	8 (3.5%)	22 (9.6%) [*]	18 (7.8%) [*]			12 (5.2%)	42 (18.9%)	5 (2.3%)
F ₂	4 (2.7%)	27 (18.1%)	4 (2.7%)			11 (7.4%)	32 (21.5%)	3 (2.0%)
F ₃	1 (2.2%)	3 (6.7%)	3 (6.7%)				8 (17.8%)	6 (13.3%)

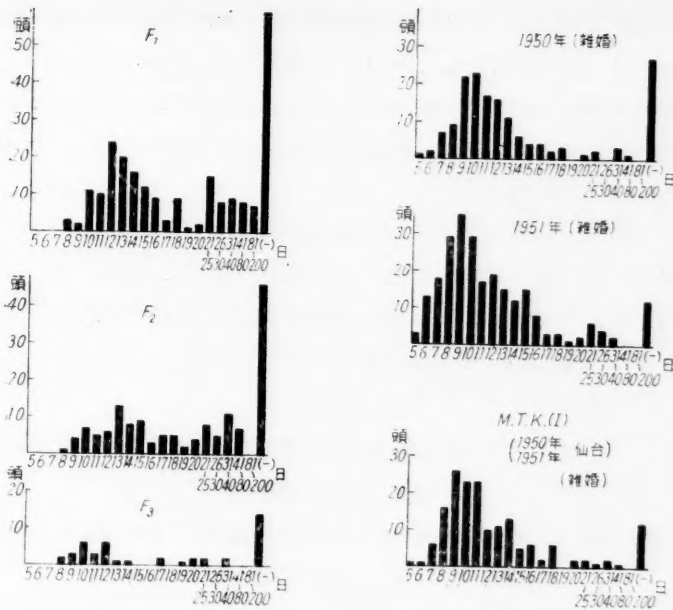
^{*} この中 (4) を合併せるもの2例、^{*} この中 (4) を合併せるもの1例。

次に、腫瘍死したものは生存期間に拘らず陽性、自然治癒したものは陰性として、平均寿命をとれば第4表の如くなる。異常経過で腫瘍死するものの多い F₁, F₂, では平均寿命は延長

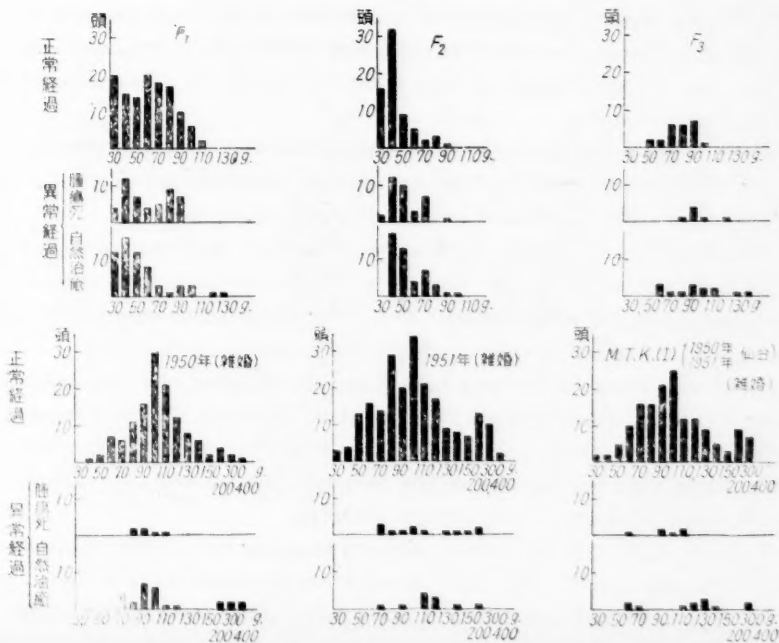
第4表

	有効移植数	陽 性 (平均寿命)	陰 性
F ₁	229	170 (74.2%) (23.9 H)	59 (25.8%)
F ₂	149	103 (69.1%) (20.1 H)	46 (30.9%)
F ₃	45	31 (68.9%) (14.4 H)	14 (31.1%)
1950 年 (雑 種)	161	134 (83.2%) (12.2 H)	27 (16.8%)
1951 年 (雑 種)	246	234 (95.1%) (11.4 H)	12 (4.9%)
M. T. K (1) (1950, 1951 仙台, 雑種)	170	158 (92.9%) (11.9 H)	12 (7.1%)

第5表



第6表



して 23.9 日, 20.1 日となる。しかしこれを第5表の如くにして 分布頻度をとってみると, 10~13 日の腫瘍死が最も多い事が分る。今迄吉田肉腫の平均寿命は 12 日という事になっているが, 1951 年 52 年の統計を見ると, 8~11 日に腫瘍死するものが最も多い。しかし 12 日という平均は多数動物について比較的経過の長いものをも含めた平均であるから, 以上の事実だけで腫瘍の成長が近來速になったと見る事は出来ないであろう。この点については後に統計的に取扱ってみる予定である。

被移植性と体重との関係は第6表に示した。従来体重の増加と共に移植率が低下するといわれているが, 今回の成績では体重 (年齢) による差異は著明でない。特に F_1 , F_2 , F_3 においては 30 g, 40 g 等の小動物においても自然治癒するものが高率に現われて, 年齢よりは体質の意味の大なる事を示している。(文部省科学研究費による)。

88. マウスの吉田肉腫細胞に対する先天性及び獲得性抵抗性

熱海 明, 細川国次郎

Inherent and Acquired Resistance of Mice against Yoshida Sarcoma Cells

AKIRA ATSUMI, KUNIZIRO HOSOKAWA

(Department of Pathology, Tohoku University, Sendai)

In the heteroplastic transplantation of the Yoshida sarcoma into the peritoneal cavities of mice, tumor cells proliferate actively for a certain period (5 to 6 days) and arrive at a state of almost pure culture of tumor cells (initial proliferation), and then they suddenly begin to degenerate and disappear within about 8 days after the transplantation.

However, it has been shown by many experiments that a certain large number of tumor cells was necessary in order to realize the initial proliferation; otherwise, the tumor cells disappeared at once after the transplantation.

On the other hand it is also known that when such spontaneously cured mice were transplanted again with the same tumor the cells disappeared at once without showing the initial proliferation. The latter phenomenon seems to be owing to an acquired resistance of mice against Yoshida sarcoma cells.

The following experiments have been done. 1) Number of tumor cells necessary for the initial proliferation: 79 mice were inoculated with various numbers of tumor cells ranging from one to 12 millions (Tab. 1). As indicated in the table 5 to 6 millions may be regarded as the boundary-line number. By above 6 millions the initial proliferation was always observed.

2) In mice which received various numbers of tumor cells in the above experiments re-transplantation was tried. Results are indicated in the right half of Tab. 1. It was demonstrated that in cases pure culture state of the tumor cells (initial proliferation) was not gained at the first time, the tumor cells proliferated

Table 1

Results of Heteroplastic Transplantation of Various Number of Y.S.
Cells ranging from 1 to 12 Millions and Results of Re-transplantation of over 6 Million
Tumor Cells 2 Weeks after the First Transplantation

Number of Tumor Cells	Number of Cases	Results of First Transplantation						Results of Second Transplantation					
		1	2	3	4	5	Days 6	1	2	3	4	5	Days 6
1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
100000	14	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
300000	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	6	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
5 Millions	17	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
	18	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
6 Millions	22	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
12 Millions													

actively in the re-transplantation and arrived at a pure culture state. On the contrary, in cases the initial proliferation was evident in the first transplantation the animals showed strong resistance against the second transplantation. Moreover, in cases of the slightly positive initial proliferation at the first transplantation the animals demonstrated correspondingly weak resistance against the second transplantation.

Table 2 (Control)

Results of Heteroplastic Transplantation of over 6 Million Y.S. Cells 2 Weeks
after the Preliminary Injections of Various Materials in the Table

Materials	Number of Cases	Results					
		1	2	3	4	Days 5	6
Normal Liver	5	-	-	-	-	-	-
Cells of Rats	1	+	+	+	-	-	-
Normal Blood	5	-	-	-	-	-	-
Cells of Rats	1	+	+	+	-	-	-
Normal Spleen	1	-	-	-	-	-	-
Cells of Rats							
Upper Clear Part of Tumor Ascites	2	+	+	+	+	-	-
Cured Mice Ascites	4	+	+	+	+	+	+
Normal Mice Liver	2	+	+	+	+	+	+

Table 3 (Control)
Results in Cases Tumor Ascites heated at 60°C for
20 Hours was injected before

Materials	Number of Cases	Results					
		1	2	3	4	5 Days	6
Tumor Ascites heated at 60°C for 20 Hours	4	+	+	+	-	-	-

It may be safe, therefore, to say as follows: 1) Mice have an inherent resistance against the Yoshida sarcoma cells originated in the rat, but it is not strong enough to suppress at once the proliferation of very many cells (more than 6 millions). However, they acquire soon a strong resistance and the spontaneous regression of the tumor occurs.

2) For the "acquired resistance" it is necessary that the tumor cells proliferate for a while actively in the animal body.

As control we performed following two experiments: 1) 2 weeks before the transplantation of over 6 million tumor cells, liver or blood or spleen cells of normal living rats, liver cells of normal living mice, supernatant of tumor ascites and cured mice ascites were injected once (1 to 2 cc) into mice respectively (Tab. 2). 2) Similarly tumor ascites heated at 60°C for 20 hours was injected (2 cc) (Tab. 3).

As the results it was known that the "acquired resistance" was obtained to a certain extent by liver or blood or spleen cells of normal living heterogeneous animals (rats), but it was not obtained at all by other materials.

(文部省科学研究費による)

89. 吉田肉腫の完全及び不完全退縮とラッテの遺傳的体質との関係

梶原 彊

Complete and Incomplete Regression of the Yoshida Sarcoma and Their Relations to Hereditary Constitution of Rats. KYO KAZIWARA

(The Medical Institute of Sasaki Foundation, Tokyo)

It was pointed out that the Yoshida sarcoma develops sometimes in a different way from the typical course of growth (Haruo Sato: Gann, Vol. 41, Nos. 2, 3, 4. 238-239, 1950) and the hereditary observation on the susceptibility of the rats to this tumor was also reported (Hiroshi Sato: Gann, Vol. 42, Nos. 2, 3, 4. 1951). It is of interest to classify practically the growth of this tumor and to examine the relation between the type of growth and hereditary constitutions of the animals.

The growths of the Yoshida sarcoma intraperitoneally transplanted are divided into three groups from the following two points of view, whether the malignant

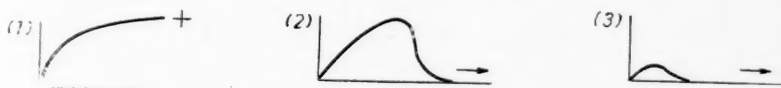
cells continue to increase in the ascites or not, and whether animals die of tumor within a certain number of days or not.

(a) *Normal course of growth*: The tumor cells develop well attaining the state of pure culture of them in a few days and the rats die of tumor invasion within a certain days. (1. in the Fig.) This type of growth can be observed by almost over 90% of rats of non-pure strain.

Fig. Classification of the growth of the Yoshida sarcoma

(a) Normal course of growth

(b) Complete regression



(c) Incomplete regression



(b) *Complete regression*: Tumor cells increase somehow in the beginning after transplantation but soon they degenerate and disappear completely so that animals do not die of tumor. There are many steps of growth between the typical spontaneous regression (2. in the Fig.), in which malignant cells attain the state of almost pure culture with the following abrupt decrease as well as final complete disappearance and the faintest growth (3, in the Fig.) that the cells cannot be found in the ascites already on the next day after implantation.

(c) *Incomplete regression*: Although tumor cells decrease in number soon after their development, either showing the state of pure culture (4 in the Fig.) or not (5 in the Fig.), and at times disappear in the ascites, they appear and increase once again after a certain days and the animals die of tumor invasion with the prolongation of life. There are various steps of growth as showed in the figure. I have experienced a few cases in which the tumor cells faded away completely, the rat surviving far longer than usual, and seemed to belong the type of "complete regression," but when the animals died of pneumonia after three months, the autopsy revealed some very small nodules remaining in the mesentery which could produce the typical tumor growth in another new rats. The types of growth (a) and (c) correspond to "take" and (b) to "non-take." It is noteworthy that tumor ascites which originate from the animals of "complete regression" as well as "incomplete regression" can produce usually the normal course of growth of this tumor in the abdominal cavity of the newly implanted rats, so long as the transplant-ascites contain normal undegenerated tumor cells. It is also worth mentioning that the rats in which the tumors have regressed completely show the same phenomena by the repeated several re-transplantations.

In order to ascertain that the abnormal growths are due to the constitution of animals, and to examine whether these characters are hereditary or not, I have implanted the Yoshida sarcoma into the offsprings of the rats in which the tumor has completely regressed. I performed the inoculation when the young had grown for 66-103 days and attained 60-80 g. body weight. I have acquired 103 offsprings up to the F-4 generation through brother-sister breeding starting from a single pair of insusceptible animals and examined them.

Table (1)

	Number of offsprings	Normal development	Incomplete regression	Complete regression
F — 1	23	10 (43.5%)	3 (13.0%)	10 (43.5%)
F — 2	39	23 (59.0%)	6 (15.4%)	10 (25.6%)
F — 3	7	3 (43.0%)	1 (14.0%)	3 (43.0%)
F — 4	34	16 (47.0%)	6 (17.6%)	12 (35.4%)
Total	103	52 (50.5%)	16 (15.5%)	35 (33.9%)

The results are shown in the Table (1). The tumor grows in the normal course in about 50% of these offsprings, and regresses completely in 35% or so, incompletely in about 15%. There are no fundamental differences of the rate of each growth between F-1, F-2, F-3, and F-4. Comparing these data with the fact that this tumor grows usually in almost over 95% of animals in the typical course, I can surely mention that the complete and incomplete regression of the Yoshida sarcoma are related to the constitutional element of rats that is transmittable to their posterity.

Table (2)

Parents Male Female	Number of offsprings	+	±	—
++	6	2 (33.3%)	3 (50.0%)	1 (16.6%)
±±	13	5 (38.4%)	1 (7.7%)	7 (52.9%)
--	11	6 (54.7%)	1 (9.0%)	4 (35.3%)
±-	39	23 (59.0%)	6 (15.4%)	10 (25.6%)

+: Normal development of the Yoshida sarcoma

±: Incomplete regression

--: Complete regression

I have also examined the growth of this tumor in the offsprings, in one of those parents, male or female, the malignant development showed the normal course, in the other complete or incomplete regression. Table (2) presents the result, indicating that the mode of heredity is not simple for analysis.

Summary: (1) The growth of the Yoshida sarcoma intraperitoneally implanted was classified into three types instead of "take" or "non take": (a) normal course of growth, (b) complete regression and (c) incomplete regression. (2) It is ascertained that the complete regression as well as the incomplete one depend

upon the individual constitution of animals which are surely transmittable to their offsprings. Consequently the type of growth is related closely to hereditary constitution of the rats.
(文部省科学研究費による)

90. 吉田肉腫の免疫学的研究 酒井 呈 (東京医科歯科大学 衛生学教研室)

On the Immunological Studies of Yoshida Sarcoma. SUSUMU SAKAI

マウス腹腔内に非働性化剤を適用する事により吉田肉腫を異種移植せしめ得る事は既に報告した。今回はかかる異種移植せしめたマウス腫瘍細胞とラッテの吉田肉腫細胞とを以て夫々家兎を免疫して得られた血清について二、三の免疫学的研究を行ったので報告する。

家兎 10 羽を用い両材料を食塩水にて洗滌後均等な浮游液を作製して2~9回静脈内へ注射した。該血清について凝集反応、沈降反応、吸収実験、予防治療実験、毒性実験を行った。

(凝集反応) 両材料を以て免疫した各血清は共に著明に腫瘍細胞を凝集した。その凝集価は600倍前後になり反覆免疫をしてもそれ以上は高くはならなかった。一方対照の家兎正常血清は何等凝集を示さなかった。

(沈降反応) 抗原にはラッテ腫瘍組織及び腹水腫瘍細胞を洗滌後凍結融解を行いその遠心沈澱上清を用いた。抗体一定法にて重層法を行い両血清について検したがその成績は第1表の如くである。

更に抗原を24時間凍結真空乾燥を行い後再びこれを滅菌蒸留水に溶かして用いた際の成績は第2表に示す如くである。

第1表

抗原稀釈倍数	1	2	4	8	16	32	64	128
血清番号								
No. 1 (R 3)	+	+	+	+	-	-	-	-
No. 13 (M 3)	+	+	+	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-

表中 R3はラッテ材料をもつて3回 M3はケウス材料をもつて3回 夫々免疫して得られた免疫家兎血清以下同様

第2表

抗原稀釈倍数	1	4	8	16	32	64	128
血清番号							
No. 4 (M 9)	+	+	+	+	+	+	-
No. 10 (R 3)	+	+	+	+	+	-	-
対照家兎正常血清	-	-	-	-	-	-	-

(吸収実験) 濃厚なる腫瘍組織浮游液にて2~4回吸収を行う事によりその凝集素は両血清共殆んど吸収された1例を挙げると第3表の如くなる。

第3表 吸 収 試 験

血清稀釈倍数		10	20	40	80	160	320	640	1280	2560
血清										
No.9(R 5) 吸放前		+	+	+	+	+	+	+	±	—
〃 1 回吸収		+	+	+	+	+	±	—	—	—
〃 2 回吸収		±	—	—	—	—	—	—	—	—
〃 3 回吸収		—	—	—	—	—	—	—	—	—
対照家兔正常血清		—	—	—	—	—	—	—	—	—

予防治療実験においては両血清は共にその移植初期には対照家兔、正常血清処置群に比し著しくその発育を抑制し腫瘍細胞の空泡変性、核濃縮核融解が認められ、又小型半球、中好球の増殖が目立ったが充分には抑制し得なかった。

(毒性実験) 又両血清は共に毒性を示し、マウス及びラットの静脈内腹腔内に注射した場合には血清のみでそれ等の動物を斃死せしめた。

総括 以上の成績を総括すると (1) マウスに異種移植せしめた腫瘍細胞を以て免疫せる家兔血清もラットの腫瘍細胞を以て免疫せる家兔血清の何れもラットの吉田肉腫細胞と凝集反応、沈降反応を惹起する。(2) 両血清に含まれる吉田肉腫特異抗体はラット吉田肉腫細胞にて吸収し得る。(3) 両血清共に吉田肉腫移植初期には著明にその発育を抑制する。しかし中期以後は抑制し得ない。(4) 又何れの血清もラット、マウスに毒性を示しその少量で該動物を斃死せしめる。

91. 鼠の腹水腫瘍及正常組織免疫血清の各種組織による吸収とその腫瘍に及ぼす免疫学的乃至 Cytotoxin 作用の変動

戸沢 正, 安倍弘昌, 細川 弘, 笠井 冲

On the Changes of Cytotoxic and Immunological Effects of Immune Rabbit Sera against Yoshida Sarcoma or Normal Rat Tissues Absorbed with Normal or Sarcoma Tissues. TADASHI TOZAWA, HIROMASA ABE, HIROSHI HOSOKAWA, SHUH KASAI.

(1st Department of Pathology, Hokkaido University).

It is distinctly observed from the results of the agglutination test or the immunological therapy that the immune sera against Yoshida sarcoma have species-specific antibodies against normal white rats possessing the common antigen to Yoshida sarcoma. And therefore we started to investigate how to absorb these species-specific factors by means of rat tissue-albumen and to prove the factors

against Yoshida sarcoma after the absorption.

The method of absorption was carried by the following procedures: Mixing of anti-sera with absorbent in equal amount, letting alone for two hours in the incubator, stirring several times in the meanwhile and leaving as it is in the ice-box for 24 hours thereafter and then centrifuging.

As absorbent the following materials were used: blood cells of white rats as non-nucleated cells emulsion of many organs of white rats (liver, kidney, spleen, etc.) and organs fixed by formol, pulverized freeze-dried organ, organ extracts, and tumor and its extract.

Above all, when the absorption was performed by using such absorbents as organs or tumor albumen adsorbed with $AL(OH)_3$ -gel previously arranged, the anti-sera were easily and sufficiently absorbed.

Injurious action of these sera against Yoshida sarcoma, in vitro.

Rat sera of Wistar strain healed naturally effect the vacuolar degeneration of tumor cells, and rat sera of Gifu (hybrid)-strain or Yamashita strain sensitized against tumor induce more slight vacuolar degeneration. When rat sera of Wistar strain healed naturally are absorbed with rat organs of Yamashita strain or with tumor, their agglutination titers against tumor descend to zero (Ox) and the injurious action against Yoshida sarcoma, in vitro, decreases, and above all, those sera absorbed with the tumor have the weakest injurious action and they have a similar character to that of white rats of Gifu-(hybrid) strain and Yamashita strain.

As described before the sera of rabbits and goats immunized against Yoshida sarcoma or normal tissues of rat agglutinate not only Yoshida sarcoma but also normal cells of rat, when they were absorbed with rat blood cells, and the titers against red cells showed Ox, but those against tumor still remain somewhat. The injurious action against tumor, in vitro, and the skin test by means of these sera are shown very weakly and they stand similarly to those of normal rabbit serum.

When anti-organ-sera are absorbed with blood cells, their titers against blood cells descended down to zero but those against tumor cells did not descend. But the injurious action upon tumor decrease while the skin test was weakened but a little.

When those sera were absorbed with normal rat organs, their titers against both tumor- and blood cells indicated Ox, and the injurious action in vitro and the skin test in vivo were shown very feebly.

Being absorbed with rat blood cells, anti-tumor-sera titers become Ox against blood cells but they remain invariably against tumor cells. However, their injurious action against tumor cells in vitro decreased obviously but produced vacuolar degeneration.

The skin reaction was weakened somewhat in comparison with the native sera, but it was stronger than those sera absorbed with organs. When anti-tumor-sera were absorbed with normal organs, above all, with organ albumen adsorbed with

AL(OH)₃-gel, their titers became zero against both blood cells and tumor cells, but there still remained the injurious action against tumor cells in vitro in the same grade as the sera absorbed with blood cells, while their skin test was slightly shown.

On the other hand, when the anti-tumor-sera were repeatedly absorbed with the organ albumen adsorbed with AL(OH)₃-gel, their titers descended gradually according to the times of absorption and finally down to zero, but the injurious action upon tumor was steadily shown equivalently in every absorption. When anti-tumor-sera absorbed with tumor and tumor albumen adsorbed with AL(OH)₃-gel, their titers became zero against both blood cells and tumor cells as similarly observed in anti-tumor-sera absorbed with organs, but the injurious action in vitro remains very strifingly. It is assumed that the foregoing immune sera have a certain common nature and some independant properties, among the injurious action against Yoshida sarcoma, against rat tissues (skin test) and the agglutination test against tumor cells and blood cells. (文部省科学研究費による)

92. 各種吸収法を行つた吉田肉腫免疫血清による吉田肉腫治療効果

本山朝光, 戸沢 正, 相沢 幹, 今村哲二

Therapeutic Effect upon Yoshida Sarcoma of Immune Sera Against Yoshida Sarcoma of Rabbit Absorbed with Several Methods.

TOMOMITSU MOTOYAMA, TADASHI TOZAWA, MIKI AIZAWA,
TETSUJI IMAMURA (1st Department of Pathology, Hokkaido University)

Formerly we reported that the immunological therapy with the sera of Wistar rats healed naturally from Yoshida sarcoma and that with the sera of rabbit and goat immunized against Yoshida sarcoma, and also with these sera absorbed with erythrocytes of rat was successful. However, the rats died from intoxication or emaciation by the therapy with the sera of rabbit which were not absorbed or even absorbed by organs of the rats, after a certain period from the disappearance of Yoshida sarcoma from the abdominal cavity. Now, we studied the therapeutic effect of sera absorbed with several antigens upon Yoshida sarcoma comparing with the injurious action upon the rats.

1) Though rabbit sera immunized against erythrocytes of rat with high grade of immunity injured the tumor cells intensively, their toxic effect upon rats was also intensive and rats died from intoxication. The dilution of the sera weakened the injurious action on the tumor cells, but still injured the rats to death, and it could not succeed to cure the rats.

2) The effect of the rabbit sera immunized against kidney and spleen of rat was almost similar as the former, and when the sera were diluted and absorbed

with $\text{Al}(\text{OH})_3$ gel for the purpose of making their action mild and chronic, it could not cure the tumor-bearing rats, though the tumor cells were degenerated continuously and the rats were not injured so rapidly.

3) Rabbit sera immunized against Yoshida sarcoma, when used without being absorbed with rat organs, both tumor cells and rats were injured extremely, and the rats died from intoxication. The sera were diluted or absorbed with $\text{Al}(\text{OH})_3$ gel, and then their injurious action became chronic and continuous, but the rats died from intoxication in the end.

The sera immunized against Yoshida sarcoma and absorbed with liver extract previously adsorbed with $\text{Al}(\text{OH})_3$ -gel showed reduced injurious action. Though rats died from emaciation after 2-4 days after a complete disappearance of tumor cells, the tumor cells degenerated and disappeared in the end. On this occasion, when these absorbed sera were adsorbed again with $\text{Al}(\text{OH})_3$ -gel and were injected into the rats, in a large amount, the tumor cells degenerated and disappeared chronically in the abdominal cavity, they could cure rats completely.

The sediment neutralized with liver extract that were adsorbed with $\text{Al}(\text{OH})_3$ -gel had also antibodies. And this sediment had some injurious action upon tumor cells, though weakened in the injurious action on the rats, but the rats died from tumor. The sera absorbed with extract of Yoshida sarcoma which had been adsorbed with $\text{Al}(\text{OH})_3$ -gel previously had little injurious action on rats, but the injurious action on the tumor remained a little, the vacuolar degeneration was indicated somewhat apparently, and the survival time of the rats could be prolonged. On this occasion, when these sera were adsorbed again with $\text{Al}(\text{OH})_3$ -gel, the tumor cells degenerated intensively, and when they were used in a small quantity, it could not prevent the recidivation of the tumor, though the death could be delayed for over 3 weeks. When the sediment of the sera by absorption with tumor extract which was adsorbed with $\text{Al}(\text{OH})_3$ -gel was used, the tumor cells degenerated chronically and continuously, and finally they disappeared, but the rats died later.

4) The sera of rabbit immunized with killed Yoshida sarcoma (by freeze-thawed, freeze-dried, ultra-violet irradiated showed the injurious action upon the tumor with weak toxic effect upon rats. In some cases of therapy using the sera immunized against the tumor cells that were exposed to ultra-violet ray the sarcoma-bearing rats could be cured from Yoshida sarcoma.

Conclusively, it was assumed that the anti-tumor-sera could be fractionated by the absorption of the injurious action on rats and on tumor with certain antigens, and by immunizing against tumor cells with several treatment on sarcoma the affinity to tumor could remain much more than the injurious action upon rat.

When the sediment after the absorption of sera with liver extract combined with $\text{Al}(\text{OH})_3$ -gel, that is anti-rat-factor, was used for the treatment, the rats died of tumor, because of the injurious action upon tumor cells and rats was

weakened. We have been studying the methods of absorption and precipitation of effective substance from the sera against tumor cells. (文部省科学研究費による)

93. 各種化学的薬剤及び之に免疫血清を併用した吉田肉腫の

治療試験

吉尾正四, 本山朝光, 相沢 幹

Studies on the Therapy of Yoshida Sarcoma with Chemicals and Those

Combined with Immune Sera. MASASHI YOSHIO, TOMOMITSU

MOTOYAMA, MIKI AIZAWA (Pathological Department, Hokkaido University).

Recently it was announced that some chemicals are effective in therapy of tumors, especially of ascites tumor. But when they were administered to ascites tumors, they gave not only sharp influence upon tumor cells, but also certainly injured the rats at the sametime. It can be said that the therapy of ascites tumors with chemicals only is generally difficult.

On the contrary, as mentioned before, administering healed sera of W-rats, the therapy of Yoshida sarcoma was successful, but it needed a large quantity, about 50-70 cc, to cure one rat of tumor-death-strain.

When urethan, colchicine, nitrogen mustard or nitrogen mustard N-oxide was administered, the tumor cells were injured showing the special form of degenerations under the influence of each chemical, and they decreased and disappeared in abdominal cavity, but rats could not be cured completely and died of intoxication or of recidivation.

On the other hand, administering nitrogen mustard-N-oxide alone, tumor cells were injured chronically, and the toxicity on rats was weak and the survival time of rats was prolonged, though they died of emaciation in the end. It was interesting that there was no recidivation in this process.

When each of these chemicals was administered along with healed sera of W-rats, the therapeutic effect was more evident than the case of solitary use.

Injecting small doses of chemicals and healed sera of W-rats alternately into the abdominal cavity of tumor-bearing rats, the therapeutic effect was found, but many cases did not cure completely.

But when each of these chemicals which was diluted with healed sera of W-rats were injected into the abdominal cavity of rats, that is, each of urethan, 10-20 mg, colchicine 0.01-0.02 mg, nitrogen mustard 0.05-0.2 mg, nitrogen mustard N-oxide 0.5-1.0 mg, diluted with 1.0-1.5 cc of healed sera of W-rats, in spite of very small doses of both chemical and healed serum of W-rats, the therapeutic effect was evident and the tumor cells were injured strongly and then disappeared, but toxicity against rats was very weak.

By this therapy many cases were healed completely 5-8 days after beginning of

therapy, without leaving the so called "small resistant form of cells" which were the cause of the unavoidable recidivation in other types of chemotherapy.

Above all, cases of combination therapy of nitrogen mustard or nitrogen mustard N-oxide and healed sera of W-rats were very effective, the tumor cells were injured showly and they decreased, and many cases (9 of 11) were cured of tumor completely.

In these healed rats the retransplantation was prevented up to 40 days, but agglutination-titres of their sera were zero against tumor cells.

Administering nitrogen mustard-N-oxide (albumen-poison) with egg albumin together, the effect as combination therapy was not observed, but when the rabbit immune sera, instead of egg albumin, were administered the effect was found and the survival time of rats could be prolonged, although the complete cure was not obtained.

	Complete cure.	Incomplete cure and then died of emaciation	Died of intoxication.	Died of tumor.	Prolonged the average days of life of rats.
Urethan.			1	4	4
Colchicine	2	8	7	6	17
Nitrogen mustard		6	4	5	9
Nitrogen mustard N-oxide		6	7		5
Combination therapy of chemicals.		2	3	3	3
Combination therapy of chemical and healed sera.	11	10	2	1	21

(文部省科学研究費による)

94. Virus HST のビールス学的研究 浜崎幸雄, 佐藤二郎, 谷 弘光,

中塚 紳, 有木 庸, 大森武士, 佐藤 博, 三宅一男 (岡山大学医学部 病理学教室)

Virological Studies on Virus HST. YUKIO HAMAZAKI, JIRO SATO,

HIROMITSU TANI, HIROSHI NAKATSUKA, ISAO ARIKI,

TAKESHI OMORI, HIROSHI SATO, KAZUO MIYAKE

Virus HSTは1950年10月吉田腫瘍から分離したもので現在大阪系と東京系をマウス脳内に累代接種を行い夫々60代と51代に及んでいる。その他マウス脳内累代接種で分離し、20代に及んだもの(近藤良一)及び分離後脳内累代接種5~10代で実験の都合上中絶せしめたもの数株に及んでいる。現在までに試みられた分離の方法は腫瘍腹水の脳内、腹腔内及び鼻

内接種である。脳内接種は最も容易でビールスの研究に無経験なものでも行い得る。即ち腫瘍腹水の 0.01 をマウス脳内に接種し動物が瀕死状態に陥らぬ前 (約3日後) にこれを殺して、ブイオンで 10 倍脳乳剤として次代に接種する。

3代以後は皮膚過敏症状を現すが通常死亡しないから症状の強いものを選んで7~10日の間隔で累代接種を行いその間確実を期するためにはビールス濾過器に掛ける必要がある。

累代接種の方法としては脳内、腹腔内、鼻内接種の外に静脈内、睪丸及び鵝胎脈絡尿囊膜接種を行った。静脈内接種は 10 倍脳乳剤の 0.2~0.3 を尾静脈に注射を行ったが累代接種は困難である (近藤)。睪丸を用いての累代接種はすぐれた方法ではないがとも角成功する。接種部位の睪丸には特殊な変化を起さないが肝臓にはこれが現われる (隅岡)。鵝胎脈絡尿囊膜接種は牛痘ビールスの様に著しい増殖を起さないが、外胚葉上皮の増殖及びその深部の間葉性細胞の増殖並に白血球の浸潤を起し丘状の病巣を現し又鵝胎肝臓にも壊死巣を形成する。本ビールスは約 50 % グリセリン水中に入れ冷蔵庫中に貯えたと 5 週間を経ても 50 % 以上の罹患率がある。稀釈実験を行うと 10^{-7} でなお 50 % の罹患率を示す。加熱実験を行うと 60°C に 30 分加温すると大体接種性が失われる。冷却乾燥状態では約 8 週まで接種可能であることを知ったが、このビールスが自然感染が強いのでなお長期間生存し得るのでないかと思われる。電子顕微鏡による研究は本ビールスに適当な精製並びに濃縮法の選定が十分でないので、まだ確実な成績を挙げ得ない。併しアルコール沈降法で脳乳剤を濃縮撮影した所見では大さ平均 30~40 $\text{m}\mu$ であるが双胎形、品胎形に連合したものも稀れに認められる。形は類円形塊状で大きなものは 5~6 個の類円形の粒子から組み立てられ、小形のものは 2 個の腎臓形の粒子が彎入部を中央にして融合して出来ている。形態的に従来発表されたビールス中に類似を求むるならばこのビールスは West Nile Virus や Shope の乳嚢腫ビールスに似たところがある。以上の様な粒子は基質の蛋白粒子との間に全く移行がない。対照として正常マウス脳乳剤を撮影すると厚味に乏しい類円形の粒子が写ることはあるがこれ等は基質蛋白粒子との間にあらゆる移行形が現われる (隅岡)。本ビールスは最初向神経性と考えられたがその後の研究によって全身諸臓器に非常に広汎に特殊肉芽性炎症を起す pantropic Virus であることが知られた。頗る慢性に経過し本症による死亡は少い。死亡例を剖検して見ると肺に広汎な肉芽性炎症が認められ時に気管支上皮の前癌性変化を伴い二次的感染を起しているもの、或は腹膜の炎症を起し腸障害が死因と思われる例が認められた。

本ビールスで雑種白鼠を免疫することは非常に困難なところから正常白鼠の latent Virus でないかとの疑いを持って、正常白鼠から Virus の分離を全てマウス脳内接種で定形的的肉芽性炎症を起す病毒を証明し得たがこれを固定することは非常に困難である。この病毒は腹腔洗滌液に最も濃厚で内臓には稀薄である。

併し吉田順嘉は何処に発表したものからも同様に Virus が分離される。(本年病理学会報告

参照) 特筆すべきは Wistar 系白鼠からはまだ同様のウイルスを証明し得ない。なおアゾ色素飼養雌雄白鼠及び肝癌からは同様のウイルスを非常に濃厚に証明し得た。これらのことから Virus HST は latent Virus の一種であってアゾ色素飼養によって賦活せられ体腔上皮腫を形成するらしく考えられ又肝癌発生とも一定の関係が想像せられる。

総括: Virus HST が果して吉田腫瘍から分離されたものか否かに杞憂を抱くものもあるが、固定された Virus HST で起る組織変化と酷似する変化が吉田腫瘍腹水 Seitz 濾液を接種しても、又腹水そのまゝを接種しても現れ、この組織で累代接種を行えば Virus HST 接種で現れると同じ組織変化に移行する。Virus HST は分離及び累代接種が甚だ容易で抵抗の著しく強い Virus である。これによって実験室内自然感染の強いことも易く首肯される。大さ約 $40\text{ m}\mu$ で類円形塊状の粒子と思われるがなお将来の精査で決定される。この Virus 類似のウイルスは正常白鼠腹腔内に latent の状態に証明されるが、Wistar 系からはまだ証明されない。注目すべきはアゾ色素飼養による肝癌からは濃厚に証明される。従って Virus HST 吉田腫瘍及び肝癌との関係を我々は興味ある問題として目下探求している。(文部省科学研究費による)

95. Virus HST を接種されたマウス肺臓の腫瘍性変化について

浜崎幸雄, 佐々木俊夫, 近藤良一, 伏見 浩, 白石正敏, 大森武士

(岡山大学医学部 病理学教室)

On the Neoplastic Growth of Lungs of Mice Inoculated with Virus HST.

YUKIO HAMAZAKI, TOSHIO SASAKI, RYOICHI KONDO,

HIROSHI FUSHIMI, MASAMORI SHIRAISHI, TAKESHI OMORI

Virus HST. を接種せられたマウスは全身諸臓器に広く肉芽性炎症を起し結節を形成する。そして上皮組織に炎症が及ぶと気管支上皮、漿膜細胞、腎盂上皮、胆嚢上皮等の腫瘍性増殖が認められた。現在なお数ヶ月間の観察に過ぎないが漿膜細胞及び気管支上皮の増殖が最も屢々認められたので、ここでは後者について報告する。

肺の変化は気管支及びこれに伴う血管を中心に最も強く現れ、肺門に近い第二次気管支の周囲に柵状位を取って間葉性細胞の増殖及び単核球の集積が甚だ緻密に起るが外方は肺実質と明瞭に境せられ連続性に実質内に浸潤の及ぶことは甚だ稀れである。しかるに内方気管支壁内には多少に拘らずこれが侵入して筋線維間に増殖し更に粘膜下に侵出して上皮組織にも浸潤の及ぶのを認める。かかる例では時々上皮細胞が増殖を起し乳頭状に現れ上皮細胞核に大小を生じその並びが乱雑になり又核の粗密に規則が失われる。併し最も注目すべき変化は炎症が第三次気管支末端の壁に及んだ時である。この時は円柱上皮及び囊状上皮細胞が増殖して呼吸性細気

管支から肺胞へと連続性に侵入する。末梢に侵入するものは主として囊状細胞であって単純性増殖の時は原形質は相当量に存しエオジンに良く染る。かくして気管支腔は狭くなり且つ二次的に気管支炎を起し白血球の滲出を伴ってくる。そのために細気管支を中心に周囲の肺実質はやや広く含気性に乏しくなり浮腫を生じ、肺胞内には脱落腫大した肺胞上皮が散在する。気管支に接する肺胞中隔には連続性に著しい間葉性細胞の増殖と単核球の浸潤を起し益々肺胞を圧縮する。呼吸性細気管支の呼吸性上皮が活潑に増殖をはじめ上皮層は弓状をして内腔に膨隆し又乳頭状をして突隆する。殊に呼吸性細気管支上皮が肺胞無核上皮に移行する部で増殖して肺胞内に向って栓子状に箱入するのが特有である。これ等上皮細胞は併し単純な増殖の間は核の不安状態もなく原形質に富みエオジンに良く染るが、増殖がはげしくなると原形質に甚だ乏しく核はクロマチン量並に大さ形がまちまちになり、明かな細胞層は認められず核は稠密な集団を作り異型性が目立ってくる。この様な細胞集団は有莖性に呼吸性細気管支から個々の肺胞腔を栓子状に充すのみならず肺胞中隔中に侵入して開放性の増殖を示し明かに癌性化を思わせるものがある。個々の肺胞内で増殖した細胞塊は肺胞中隔を圧迫萎縮に陥入らしめ隣接肺胞内の細胞塊と融合して段々大きな腫瘍組織を形づくる。この様な部分では以前に存した単核細胞は著しく少くなるが比較的太い気管支並びに血管周囲にはなお多数に存しプラズマ様細胞が増加していることが目立っている。いずれにしても以上の様な気管支上皮の増殖は必ず管周に *Virus HST*. に特有な肉芽性炎症のある気管支及びこれと直接連絡する肺実質に限り現れているので、偶発性の所見とは思われない。

上皮の増殖を起した気管支又は肺胞内には少量の分泌物や脱落崩壊した上皮細胞が見られるばかりでなく、時々可成多数の白血球の滲出を見ることがある。

独逸や日本ではマウス肺腫瘍の自然発生は甚だ稀なようであるが、英米では相当数に報告されている。

併しこれ等の腫瘍は乳頭性囊腺腫であって慢性炎症と特定の関係は認められていない。上記我々の報告例では肝臓その他で認められる *Virus HST*. に特異な肉芽性炎症が極めて強く起った場合のみ腫瘍性の増殖が認められることはこの *Virus* との密接な関係を示唆するものである。(文部省科学研究費による)

96. ラッテ腹水肝癌の研究 (I) 佐藤春郎, 有路智彦 (東北大, 吉田病理)

Studies on the Ascities Hepatoma. HARUO SATO, TOMOHIKO ARUJI

(Dept. of Pathology, Tohoku University, Sendai)

1. Experimental production of the ascites hepatoma. We were able to product the ascites hepatoma by following two methods as we have reported,¹⁾ viz.,

(1) Intraperitoneal transplantation with minced hepatoma mush.

(2) Transplantation with free hepatoma islands, which are suspended and increase in the peritoneal fluid of animals with hepatoma at the end of the disease.

At present, we maintain three strains of the ascites hepatoma. Details of the producing methods are indicated in Table 1. Strain 137, in which the condition was not be attained till the 4th generation by repeating the first method, was derived from a hepatoma of 145 days (butter-yellow feeding). Strain 108 was produced from a hepatoma of 185 days by the first and second methods. Strain 130 was taken from that of 227 days by the second method.

2. Method of transplantation and microscopical control. Effective transplantation of the ascites hepatoma is done very easy using a small pipette just in the same way as that of the Yoshida sarcoma. It is the best for the microscopical control of this tumor ascites to use the aceto-gentianviolet solution²⁾. Giemsa stained smears do not present a fine view of the islands.

3. Growth of the transplanted tumor. On the 5th or 6th day after transplantation, the ascites hepatoma presents a good deal of white milky tumor ascites, in other words, the state of pure culture of the hepatoma islands in the peritoneal cavity. Suspended islands are visible with the naked eyes.

Within 2 or 3 weeks after transplantation, the large number of tumor animals die of increasing ascites which sometimes amounts to 40 cc, intense infiltration of tumor cells in the tissue, and massive solid tumors. Details of the survival days of tumor animals are indicated in Table 2.

4. Transplantation rate. We have sometimes a few cases of tumor animals surviving for so long as upwards of 30 days after transplantation as shown in Table 2. They are also regarded as positive transplantation. We regard the animals as negative transplantation, when spontaneous regression of transplanted tumor and complete healing occurred. The transplantation rate of the ascites hepatoma is considered as about 92% as indicated in Table 3.

5. Cytological architecture of the "hepatoma island" and the "pair." We can see a layer of cells with long and narrow nuclei covering around the islands. We are able to be considered them as the endothelial layers. It is to be noted that the islands are covered by endothelial layers in themselves, while there are many islands or clumps of hepatic tumor cells without endothelial layers.

The smallest one of the hepatoma islands is the so-called "pair," consisting of two cells, the one being hepatic and the other endothelial in origin. From the visible basis, these two cells of the pair are not in the state like the cytophagia, but seem to be symbiotic with each other.

In the experiment of injecting of India-ink solution, we are able to observe the phagocytic activity of one cell of the pair.

As to the successful transplantation with a single pair, Hosokawa will report

his results in this general meeting.

6 Infiltration and metastasis. The ascites hepatoma cells proliferate as an ascites tumor, while, on the other hand, they infiltrate into the tissue of the host,

Table 1. Schematic representation of the ascites hepatoma production from amino-azo dye hepatomas

Strain	Term of exp.	Schematic production of the Ascietes Hepatoma
137	145 ^{days}	
108	185 ^{days}	
130	227 ^{days}	

Rat with nodulated hepatoma
 Rat with ascites hepatoma
 Transplantation with minced hepatoma
 Transplantation with (tumor) ascites
 Transplantation (—)

Table 2. Survival days of animals died of tumors

Survival days strain	1 w (1—7)	2 w (8—14)	3 w (15—21)	4 w (22—28)	After 5 w (29—)	Total
108	0	23	57	19	11	110
137	0	70	22	3	5	100
130	0	54	22	10	6	92
Total	0	147	101	32	22	302

Table 3. Transplantation rate of the ascites hepatoma

Strain	Number of animals	Positive trasplantation		Negative trasplantation	
		Number	%	Number	%
108	120	110	91.7	10	8.3
137	108	100	92.6	8	7.4
130	99	92	92.9	7	7.1
Total	327	302	92.3	25	7.7

especially forming a nodular mass in the hilus of liver and spleen, mesentery, retroperitoneal tissue, etc. It is characteristic of this tumor that the tumor cells invade the peritoneal surface forming solid nodules, large and small, especially in the diaphragma. Invasions into various organs are not so intensive.

Distant metastases are sometimes found in the mediastinum, often producing a good deal of pleural fluid with tumor cells.

Histological findings in these coincide with those in the spontaneous hepatoma. Details will be reported later.

7. Mitosis and chromosome. There are abundant mitotic figures in the tumor cells in ascites. As to the chromosome of this tumor, our studies are going on. Results of examining 11 nuclear plates of the ascites hepatoma cells showed that number and structure of the chromosomes are various. We do not distinguish between the nuclear plates of the hepatic and the endothelial cells, but it is very important to know whether there is any difference between them or not.

References: 1) Yoshida, T., Sato H., Aruji, T. Proc. J. Acad., 27 (8), 1951.

2) Sato, H. Trans. Soc. Path. Jap., 40 (Ed. reg.), 1951.

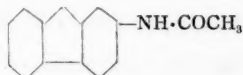
97. N-アセチル-2-アミノフルオレン投與ダイコクネズミの

発癌実験 釜洞醇太郎, 松尾晴夫 (大阪大学第一病理学教室)

Rat Carcinoma Induced by Feeding N-Acetyl-2-aminofluorene

JUNTARO KAMAHORA, HARUO MATSUO

1941 年, 1947 年, Wilson (アメリカ) 等は殺虫剤の一種 2-アセタミノフルオレン (AA



F) がラッテに対して発癌力を有することを発表した。我々は、イーストマン会社からこの薬品を1オンス買入れて、まず、発癌力の有無に関する予備実験を行い、その発癌力の強力なること、各種臓器に原発癌が同時に起りうること、発癌に要する日数、必要量等に関し、一通りの知見を得たので、ここに発表し、その標本を展示しようとおもう。詳細にわたっては未だ検討を加えていない。

方法： 動物は雑種ダイコクネズミ、体重は 80~90 瓦位の強健なものを選んだ。食餌は小米を主としAAFの百分比はこれとの比をとった。その他、新鮮な野菜、ちやこ、鮮魚の調理したもの等を日々与え、夏季にはビタミン B₁ を加えた。薬物の量は、ウイルソンの結果を参考にして、0.004%, 0.04% の二種類に分け、経口的にあたえた。従って、動物は三群に分ち、0.004, 0.04, 対照と、それぞれ 50 匹づつあてがった。

結果： 生存日数, AAF 全消費量, 動物の体重, 死亡率, 肝重, 等の変化は別表(展示),

の如くである。0.04 % のものは、345 日を最後として全部死亡、そのうち、16 例、0.004 % のものは 478 日まで生存し、そのうち 8 例の臓器について、ホルマリン固定、ヘマトキシリンエオジン染色を施して、組織学的検索を加えた。まず死亡状況は、0.004 % の方は 10 日迄に 10 匹、その後は 10 日毎に平均 4 匹位たおれ、100 日迄には、41 匹が死んだが、その後は 110 日、121 日、130 日、198 日、319 日、362 日、378 日、477 日、478 日、と各一匹づつ死んだ。0.04 % の方は 60 日まで 31 匹死に、その後は散発的に 345 日まで死んだ。概括的に言えば、この様な少量投与では、体重も減少せず、死亡率は案外少ないのである。臓器の変化は、肝臓は最も顕著で、0.04 % では、150 日で、約倍、その後は日を迫うて増大し末期には、32 匹を越えるものもあった。

顕微鏡的所見： 0.04 %、46 日の肝臓に、H. E. 染色で、結節増殖を認めた、この部分は大体円形の細胞集団で、細胞質の色は、周囲の肝細胞に比して、青味をおび、expansive に増殖している。94 日のものには核分裂が認められ、180 日を越えると、全部肝癌となっている。240 日の一例では、胆管の増殖、拡張が高度で、cholangioma を見る様である。一般に、初期の間質変化は末期に近づくに従い消失し、肝細胞の癌化及び、胆管の腺腫様増殖が主体となる。180 日の一例において、肺臓内気管支の異常増殖が見られたが、肺臓癌とはいえない。314 日のものはこの一匹に最も特異な変化群を示した。すなわち、肝癌と同時に、腹腔内に、多くの腫瘍を発生し、腸間膜リンパ腺は、無数に転移癌があり、脾臓は、原発性の脾臓癌の像を示す。これを脾臓癌と決定する理由は、腫瘍の一部に健康な脾臓の小葉を残して、それと連続的に癌化が起っていること、腫瘍化した細胞が、肝癌に比して、甚しく悪性で、多くの核分裂、核異常を認めるからである。345 日のものは肺に肝癌の転移を認めた、一般に、肺転移は、相当日数を経たものに限る。出来上った肝癌の形は、組織学的には、種々であって、中には、腺癌を思わすものもある。0.004 % の場合も、末期のものは、皆癌化している。

結論： 0.125 % は五匹だけ試みたが、何れも 21 日以内に死亡したので、中止した。0.04 % では肺、肝、脾、腎臓、リンパ節等に異常増殖乃至癌を発生せしめる。

0.004 % では生存日数が著しく延長せられるが、結論は癌化する様である。0.04 % の 150 日の肝臓の重さは、0.004 % では 300 日位のものに比敵する。米国学派のいう様に、今回は、膀胱の変化を伴わなかった。死亡率はバターイエロー等のアゾ色素に比して低い様である。肝臓の初期変化は今後追跡して見たいと考えているが、46 日目以後に明らかに nodular hyperplasia を発生した。十分の日数を与えるとき、典型的な肝癌を作ることが出来る。

98. Azo 色素飼與マウスの白血病様変化について

中村久也 (東北大学医学部病理学教室)

Leukemia-like Changes in Mice Fed Amino-azo Dyes. KYUYA NAKAMURA

Azo 色素を飼与して 270 日以上生存した o-Aminoazotoluene 群のうち 27 例, p-Dimethylaminoazobenzene 群のうち 2 例の末梢血液像及び組織像を検索して, 肝星細胞, 脾, 淋巴腺の網内系細胞の増殖を認め, 同時に血中に大単核細胞の増加を見た。

o-Aminoazotoluene 群。ドイツマウス ♂ 50 頭, ♀ 40 頭。o-Aminoazotoluene 1 gr を大豆油 19 gr に溶かし, 980 gr の碎米に混和, これを基本食とし, 少量の野菜及び水を与えた。270 日以上の生存者は 27 例。この 27 例について飼与を続けながら約 30 日の間隔で尾部より採血して血液像を検索し, 死後組織学的に検索を加えて, 第 1 表の結果を得た。第 1 表の大型単核細胞について述べると, すべてベルオキシダーゼ反応 (東北小兒科法による) は陰性であり, ギームザ染色で, 直径は赤血球の 2 倍前後, 原形質は極めて少く, 淋巴球或いは淋巴芽細胞を思わせるが核形は淋巴球と異り, 単球に最も類似する。即ち, 腎臓形, 基盤脚形, 三叉状等の切込み或いは分葉を有し, 核仁が明瞭で, 単球芽細胞の核に近いもの, 又, 更に切込み或いは分葉が高度となり, 環状となり, 核仁も消失し, 単球の核に近いもの等がある。この対照として無処置マウスの尾部採血による血液像を例について検索したが, 上述の単球芽細胞に近い核を有する大型単核細胞は存在しなかった。白血球数その他は第 3 表。この第 3 表によれば, 大単核細胞 (単球) は 15 % 以下, 淋巴球 65 % 以下, 白血球数 2 万以下であるが, 第 1 表において, 以上の点に関し異常を呈するものを見れば, 第 4 表の如くである。

組織学的検索。肝においては, 星細胞の増殖著しく, 細胞は遊離性円形となり, 血管腔内に向って増殖する。更に増殖して, 肝索を圧迫し, 萎縮, 壊死に陥らしめ, 白血病様浸潤像となると共に, 局在性に増殖の強い部分は円形細胞の小集団を作る。この小集団が漸次増大し, 稍大なるものは細網肉腫類似の像を呈するものも見られ, 又内被細胞の増殖が紡錘形を以て終始し, 血管内被細胞腫となるものもある。(一例において血管内被腫が移植された)。脾, 淋巴腺においても網内系細胞の増殖が, 肝の変化に略々一致して見られる。骨髓においても, 肝等の変化の高度のものに単核細胞の増加が認められる。

以上に述べた, 末梢血液, 組織の変化は, 単球白血病に類似する。これ等の変化を示すものの数的関係を相関的に第 4 表に示す。

肝癌発生との時期的関係。第 1 表において, 生存日数 400 日を境として, 二群に分けて見れば, 第 5 表の如く, 白血病様変化を示すものは 270~400 日の群に極めて多く, 肝癌を発生せるものは 401~462 日の群に多い。

p-Dimethylaminoazobenzene 群。20 gr 前後の市販雑婚マウス, ♂ 70 頭, ♀ 50 頭,

第1表 (o-Aminozotoluene 群)

動物番号	性別	生存日数	末梢血液所見				組織学的所見				その他
			白血球数 (1 mm ³)	大型単核 細胞(%)	小型単核 細胞(%)	分葉 白血球 (%)	白血球 核	白血球 増殖	肝臓 変化	脾臓 変化	その他
D1014	♂	292						+		+	
D1020	♀	297						+	+	+	
D1033	♀	297	75,000	72.8	6.2	21.0	卅	卅	—		
D6	♂	298		26.0	43.0	31.0	+	+	—		
D9	♂	303		22.0	49.0	29.0	卅	卅	—		
D1034	♀	307		10.0	76.0	14.0	+	+			
D1018	♀	316	18,000	6.0	33.0	56.0	+	—	—		Lungenabszess
D1007	♂	321	44,000	4.0	23.0	63.0	+	—	—		Lungenabszess
D1009	♂	330	16,500	24.0	59.0	17.0	+	+	+		
D1039	♀	349	15,500~18,500	27.0	42.0	31.0	+	+	—		
D1040	♀	360	15,000~24,000	29.0	56.0	15.0	+	+	—		
D10	♂	368	19,500~24,000	11.0	58.0	31.0	+	+	—		
D7	♂	369	10,500~13,500	20.0	19.0	61.0	+	—	—		Pneumonie
D1037	♀	392	15,000~18,000	21.0	64.0	15.0	+	+	—		
D1027	♂	394	7,500~18,500	19.0	57.0	24.0	+	+	+		
D1035	♀	397	34,500~53,500	25.0	60.0	15.0	+	+	—		
D1019	♀	398	21,000~24,000	8.0	51.0	41.0	+	—	+		
D1017	♀	401	13,000~18,000	11.0	46.0	43.0	—	—	+		
D2	♂	404	18,500~20,500	15.0	52.0	33.0	—	—	+		
D1	♂	411	18,000~32,000	14.0	54.2	32.0	+	—	+		
D3	♂	411	7,500~23,000	18.0	46.0	36.0	+	—	+		
D1008	♂	427	15,000~17,000	13.0	62.0	25.0	—	—	+		
D1013	♂	447	9,300~37,500	5.0	50.0	45.0	—	—	+		
D1015	♀	447	6,500~11,000	9.0	73.0	18.0	±	—	+		
D1028	♂	450	8,500~17,000	13.0	70.0	12.0	±	—	+		
D1010	♂	451	13,500~16,000	9.0	59.0	32.0	—	—	+		
D1011	♂	462	16,500~24,000	12.0	81.0	7.0	+	+	+		

第2表 (p-Dimethylaminozobenzene 群)

D1258	♂	286	32,500	60.5	23.5	16.0	卅	卅	—	
D1259	♂	生存中	24,000	11.0	55.0	34.0				

第3表 対照マウス末梢血液像

動物番号	白血球数 1mm ³	単球(%)	淋 巴 球 (%)	分葉核白 血球(%)
D1576 ♂	11,300	10.0	51.0	39.0
D1577 ♀	13,600	6.4	61.6	32.0
D1578 ♀	9,200	11.0	51.0	38.0
D1579 ♂	9,700	4.8	50.4	44.8
D1580 ♂	6,600	7.2	48.8	44.0
平 均	10,080	7.9弱	52.6弱	39.6弱

第4表

白血球数 2万以下		白血球数 2万以上		白血球数 2万以上	
白血球数 2万以下	15	白血球数 2万以上	9	大単核細胞 15%以上	
白血球数 2万以上		大単核細胞 15%以上	7	6	13
大単核細胞 15%以上		淋 巴 球 70%以上	3	1	1
淋 巴 球 70%以上		組織学的 変化著明	8	4	8
組織学的 変化著明					

(炎症性変化3例除外)

p-Dimethylaminoazobenzene 0.3~0.6gr

を 19 gr の大豆油に溶かし、碎米 980 gr に混和。初 1 ヶ月間 0.3 gr のもの、次の 3 ヶ月間 0.6 gr のもの、以降は再び 0.3 gr のものを以って o-Aminoazotoluene 群と同様に飼与した。270 日以上生存者 2 例のみ。この 2 例中 1 例に高度の白血病様変

化を認めた。(第2表)。この変化は全く o-Aminoazotoluene 群の変化と同質であるが、組織学的にはより高度で、腎その他に高度の浸潤を示した。

総括。1) Azo 色素飼与 270 日以上のマウスの末梢血液中に大型単核細胞が増加し、白血球総数は最高 75000 (大単核細胞 72.8%) に達するのを認めた。

2) この変化と共に、肝星細胞を主とし、網内系細胞一般に強い増殖があり、白血病浸潤様の像を呈する。

3) 1) 及 2) の変化は 270~400 日に最も多く、400 日以後に多い所の肝臓の発生に先行している。(文部省科学研究費による)

第5表 肝臓発生との時間的關係

生存日数	270~400	401~462
動物数	17	10
白血病様変化	11(約65%)	1(10%)
肝 臓	4(23%)	10(100%)

99. 家鶏可移植性粘液纖維腫の家兎耳接種による纖維腫様

新生物の発生について 渡辺文友 (長崎大学医学部 家畜医学研究所)

Experimental Growth of a Fibroma-like Tumor on the Rabbit Ear by the Inoculation of Suspension of Transplantable Myxomatous Chicken Fibroma.

FUMITOMO WATANABE

白色レグホン種成熟雌の家鶏の腸漿膜面、腸間膜、筋胃表面等に、大豆大迄の結節が瀰漫性

に多数生じていた家鶏肉腫の材料から生理的食塩水の浮遊液を作り、この 0.5 cc を幼若家鶏の翼関節部筋肉内に注射して出来た粘液纖維腫から同様に生理的食塩水の浮遊液を作って、これを紙ヤスリで軽く擦過した比較的若い家兎耳の内面皮膚に塗擦した、家兎の同じ擦過部に 1 回乃至数日の間隔をおいて 2 回塗布した、

経過： 接種後数日で操作を加えた皮膚の上に出来た痂皮が脱落して治癒するが、接種後 10 日位するとその部分が軽く充血してくる、12~13 日目頃には隆起が急にピラミッド状に或は角状に突起して大きなものは 2 mm にも達し、表面は淡桃色で粗糙、触れると容易に充血又は皮下出血を起す。その後 2~3 日するとこの突起状隆起の根部分が収縮して先端が大きくなり疣状を呈してくる。この時表面は平滑になるが容積の増大は起らない、かかる疣状隆起は 3 匹の家兎の中 2 匹の一侧の耳に生じた、その中の 1 例では摘出後数日に又同じ部分に稍小さい隆起が生じた。この疣状物を摘出して浮遊液を作り、別の家兎の耳に接種したところその箇所に舌状の小隆起が 2 個現われた、

組織像の説明： 最初の家鶏の腹腔肉腫では腫瘍細胞が索状の配列を示すところが多く一見癌腫を思ふ像であったが、腫瘍細胞の原形質は突起を以て互に連絡し Mesenchymal の細胞であることが明かで、核は円形又は楕円形で「ミトーゼ」を屢々認め、色質に乏しく大小不同、Siegelring 状をなすものもある。間質は僅少で、エオジン嗜好細胞も稀には存在する。かかる軽度に粘液化した家鶏肉腫を幼若家鶏の関節部に接種して生じた腫瘍では粘液化が極めて著しい紡錘形細胞から成り、「ミトーゼ」はなく、エオジン嗜好細胞が可なり増加している。この移植 4 代目のものから作った浮遊液を家兎耳に接種して発生した前記疣状の腫瘍は家鶏の肉腫細胞よりもはるかに大きい紡錘形の細胞から成り、核は色質に富み、走行が索状をなしている所も見られ、「ミトーゼ」は稀で遊走細胞も極めて少なく粘液化の傾向は明瞭でない。腫瘍を覆っている再生した上皮は薄く腫瘍組織がこれをおし上げているように見える。特異な所見としては、腫瘍の中心部に核の形態は周囲のものと同様であるが、はるかに大きな核をもつ細胞が密に集り周囲へ増殖して、かかる細胞叢の周囲にある細胞を圧排し、層状の配列をとらしている像が現われていることである。

対照実験として非可移植性の家鶏肉腫を同様に家兎に接種したが、まだ一例もかかる疣状の結節を発生し得なかった。又単なる擦過操作のみでもかかる結節状隆起は作られなかった。上述の纖維腫様新生物は単に機械的操作による炎症性肉芽腫様のものの増殖であるか或は家鶏肉腫のヴィールスの作用によって生じた纖維腫であるか、にわかに判断出来ないが、この纖維腫様新生物が再発或は可移植性の傾向を示していることから考えれば、1932 年 Shope が野兎の腫瘍を家兎に接種して発見したヴィールスによる伝染性の紡錘形細胞纖維腫の外観、組織像並に生物学的性状とよく類似している紡錘形細胞纖維腫と認め得るものかも知れない。(文部省科学研究費による)

100. ドイツマウス自然発生乳癌6例 皆瀬 明 (東北大学病理学教室)

Six Cases of Mamma Carcinoma in Mice AKIRA KAISE

ドイツマウスの繁殖中に、生後 1~1.5 年の雌に乳癌の自然発生を 6 例見た。

各例とも同じドイツマウスに移植を試み、1 例だけ 1 代陽性で、他は全部陰性だった。

	第 1 例	第 2 例	第 3 例	第 4 例	第 5 例	第 6 例
性別	♀	♀	♀	♀	♀	♀
年令	1~1.5 年	1~1.5 年	1~1.5 年	1~1.5 年	1~1.5 年	1~1.5 年
体重	27 gr	20 gr	25 gr	25 gr	28 gr	25 gr
腫瘍発生部位	左下腹部乳腺	右胸部乳腺 左下腹部	右胸部乳腺	左胸部乳腺	右下腹部乳腺	右胸部乳腺
転移	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
組織学的所見	乳癌、腺癌。 大部分は単純癌、嚢胞性に拡張せる部あり、嚢腺腫の部分もあり、拡張せる嚢胞の部分に出血あり	乳癌、嚢腺癌。嚢胞の部分に出血が強い、	乳癌、腺癌。嚢胞性拡張の部が強く、出血は少く漿液を容れている。一部に真珠状を呈し、扁平上皮化性を思わせるところもある。	乳癌、腺癌。単純癌の像が強い、核分裂は比較的乏しい。	乳癌、腺癌。腺癌の部分のごく僅で、大部分は単純癌状を呈す。	乳癌。乳嚢性嚢胞腫

各例とも、腫瘍の小片を滅菌シャーレに取り、滅菌生理的食塩水を加え、全量約 1cc とし、小鉢にて細切し粥状となし、その 0.1~0.2cc を注射器にて、各 6 頭の生後 0.5~1 年のマウスの腹腔内に移植した。移植後随時、毛細ガラス管穿刺により腹水を採取、ギムザ及びアセト・ゲンチアナビオレット染色により、細胞の消長を検索した。

第 1 例の移植成績 移植した 6 頭中 1 頭のみ陽性の成績を示した。他例はすべて陰性に終った。この陽性例の腹水並びに死亡直後の腫瘍を前述の術式により、第 2 代移植したが全部陰性であった。

陽性例の所見 1) 腹水: 移植 5 日目から腹水は増加し軽度で濁濁、末期には出血性となった。初期には大単核細胞、中好性白血球等の増加が著しく、次第に減少し死亡 2 週前頃より再び、主として大単核細胞の増加が著しかった。移植 21 日目の腹水中に大単核細胞と略々同大の好塩基性の細胞の小は 20~30 個より、大は十数倍位迄の集団が見られた。恰も腹水肝癌のインゼルに似た感があり、胞体は淡塩基性で顆粒を欠き、核は略々円形で核小体、核構造ともに不明瞭で、強く塩基性色に富んでいる。細胞の配列は、中心に向かって放射線状を示しているのも見られた。かような集団が末期まで、多少の差はあれ見られた。併し一箇づつ遊離した細胞で、腫瘍細胞を疑わしめる様な細胞の出現は最後まで見られなかった。前記腹水中の細胞集団は腫瘍細胞の腹水中遊離と認められる。

2) 腫瘍: 1ヶ月目頃より下腹部皮下に米粒大の軟い腫瘍を認め、発育も比較的速であった。40日目頃に腹腔内に表面凹凸、大豆大の軟い腫瘤を触れた。両者ともに次第に増大し、移植後80日目で死亡した。

3) 肉眼的剖検所見: 腹水は血性、少量、下腹部腹膜に拇指頭大、大網膜に示指頭大、腸間膜に超大豆大、左右後腹膜に腎部より膀胱部に亘る一大腫瘍形成、その他横隔膜、縦隔洞、側腹膜等に米粒大前後の数箇の腫瘍浸潤を見た、各浸潤とも表面は凹凸にして軟、脆弱、一部に軟化を来し、周囲組織との高度の癒着を見た。剖面は淡紅色で脆弱、随所に黒褐色の血性浸潤を認めた。

一般臓器には、睪丸の萎縮の他は著変は認められなかった。

4) 組織学的所見: 組織学的には凡ての腫瘍の部分が同一である。囊腺腫というべき構造で、囊胞状に拡張せる部分が出血強く、血管腫を思わせるが、一部は単純癌乃至不定形の腺癌の像を呈する。

原発腫瘍と同一構造である。

総括。ドイツマウス飼育中、6例に乳癌の自然発生を見た。組織学的には各例とも、マウス乳癌に見られる最も普通の構造を有したものである。

1例だけ第1代移植陽性であったが、第2代は陰性。他の5例はすべて移植陰性に終った。

以上6例の発生率は、明らかではないが、多数の動物中(略々四百数十頭)から得たもので、高率とはいえない。

101. 魚類(マハゼ)の流行性腫瘍様表皮増殖について(I)

太田邦夫 (癌研究所)

An Epidemic Occurrence of Tumor-like Hyperplasia of Epidermis in a Species of Fish, *Acanthagobius flavimanus*. (I) KUNIO OOTA (Cancer Institute)

Schlumberg (Cancer Research 8, 1948) has reported tumor-like hyperplasia of the epidermis frequently appearing in a species of fish, *Iridio bivittata*, captured in the Mexican Bay. Its incidence was at about 0.5% among 6000 samples. The so-called small pox disease is said to be common among carps and gold-fishes kept in aquarium. On histologic ground no sharp distinction could be drawn between those lesions and neoplasms.

In early summer, 1951, K. Hamada collected 72 samples (or 14.4%) of tumor-bearing fishes among 500 of *Gobias*, *Acanthagobius flavimanus*, captured by hook at the mouth of the Tsurumi River near Yokohama, Japan. The lesions consist essentially of opaque gray-white and flat elevation of the surface of various parts of the body. Frequently coarse granulations protrude as much as three millimeters

from the surface. Usual lustre of the superficial covering of fish is lost over the lesions. Fins, especially the dorsal and breast fins, are most commonly affected, but other parts, such as flanks, head, lips may be the site of lesions. In a few instances lesions were seen over the gills. Similar change was never seen in the visceral organs except gills.

Microscopic appearance of the lesions is unique. In the central part of the hyperplasia masses of large polyhedral cells with eosinophilic cytoplasm and slightly atypical nuclei make up a considerably thick layer, with delicate strands of connective tissue projecting from the deeper layers of the corium. The outermost layer of the epidermis, which initially covers the hyperplastic lesion, falls out in the time, so that the polyhedral cells will come out to the surface. An ulceration has never been observed. Toward the deeper layer the pathologic cell masses occupy the whole corium with scattered remnants of falling scales and come almost in direct contact with the lateral flank muscle group. But an invasive growth or a metastasis was never seen. A thin layer of connective tissue with various grades of round cell infiltration usually separates the epithelial growth from the deeper structure. In a few cases diatoma and other foreign bodies were found embedded among the hyperplastic tissues.

At the margin of the epidermal lesions scattered groups of such large cells appear in the basal layers. The basement membrane is well preserved. It presents certain likeness to pagetoid lesions in human epidermis. Large ballooned or polyhedral cytoplasm is remarkably eosinophilic and finely granular. No pigment is detected in the cytoplasm. The nuclei appear slightly hydropic in general, but sometimes they are remarkably pycnotic. Mitotic figures are very rarely encountered. The cytology seems to predict a virogenic affection of the epidermis. Because of their resemblance to human molluscum contagiosum several attempts to demonstrate possible inclusion bodies were made, but they failed so far.

As to its assumable causation it was supposed, at first, that some kind of chemicals which might be contained in the sewage from a nearby chemical factory may be responsible. But, scattered informations have been coming in, reporting single or a few specimens bearing such tumor-like lesions captured in remote sea waters such as Japanese Inland Sea, etc.

Attempts to inoculate tumor emulsion in normal fish of the same species were made, but were discontinued because of an accident.

102. 腹水肝癌の「島」1 個による移植 細川国次郎 (東北大学病理学教室)

Transplantation of the Ascites Hepatoma with a Single "Island."

KUNIZIRO HOSOKAWA

わが教室において、腹水肝癌が実験的に作り出されたが、これによって、肝癌の構成単位は「肝癌島」であるべき事が殆ど疑いのない事実となった(演題、演 34, 吉田, 佐藤, 有路, 示 19, 佐藤, 有路 等参照)。肝癌島とは、肝性癌細胞の集団が、内皮性細胞(ク氏星細胞由来)を以て包まれた構成物である。従って島の最終の形態は肝性癌細胞1個と内皮細胞1個とからなる結合体でなければならない。事実、肝癌腹水中には2個の細胞の結合体が多数に存在する。これが Pair とよばれて肝癌の究極的の単位と考えられている。

但し、肝癌島及び Pair の意味については、単に形態学的所見だけでは、決定的な意味づけは困難であるから、余は移植実験によってこの問題を研究しつつある。即ち次の3点が実験目標である。

1, 肝癌島1個によって肝癌の移植ができるか。2, 所謂 Pair の1個により肝癌の移植が出来るか。3, 肝癌腹水中には、多数の自由細胞が存在する。即ち腹腔内常存細胞の他に、単独遊離した肝性癌細胞及び内皮細胞があるが、これらの単離自由細胞を移植して、肝癌が生ずるか。以上に関する今日までの成績を報告する。

実験方法 吉田肉腫の単一細胞による移植の場合と全く同様である。但し、Pair の場合には、移植すべき小滴中の対象が確かに Pair であるか否かを確認するために位相差顕微鏡を用い、且つ毎回顕微鏡写真をとっておいて、後に検討出来るようにした。即ち小滴内に確かに Pair であるものが1個だけ存在する事を位相差顕微鏡で確認してから、これを写真にとり、然る後に小滴をマイクロベットの吸い上げて移植した。

成績 (1) 島数個を以て移植した実験は5例全部陽性となった。移植動物の腹水中に島が出現する迄の日数は平均 12 日。生存期間は平均 44 日で全部腫瘍死した。この実験は顕微鏡的に小さな島を以て移植したのであるが、幾つか Pair 及び自由細胞の混在を除外していない。

次に、顕微鏡的に小さな島1個だけによる移植は、5例中1例だけ陽性であった。この実験には、Pair 及び自由細胞を完全に除去するために、生理的食塩水を加えて、数回遠心沈澱を行った。成績が悪いのは、この操作が主因ではないかと考えている。

(2) 上記の方法による Pair 1個の移植はこれ迄 91 回行ったが、成績判定時期に達する前に死亡したもの 11 例あり、これを除くと有効実験数は 80 である。このうち8例が陽性となった。陽性例で腹水中に肝癌が出現する迄の日数は 14~20 日で、平均 16 日。かかる陽性例中3例は定型的腹水肝癌と肝癌結節を作り腫瘍死したが、その平均生存日数は 40 日である。

残り5例の運命は次の通り。

2例は一時腹水肝癌の状態となったが、後に自然治癒（再移植陰性）。2例は腫瘍が完全に発育する以前に死亡（剖検所見肺炎）。1例は腹壁に巨大な肝癌結節を作り、癌性腹水なく、現在 88 日目で生存。この腫瘍から（81 日目に）2例の動物に移植して2例共に典型的腹水肝癌を生じた。（この移植には次の様な方法を用いた。即ち腫瘍内に硝子毛細管を突き刺すと血性の液が管内に上って来る。この液中に肝癌島が証明される。この液で移植できるのであるが、この事実は、硬い肝癌結節も、本質は、要するに島の稠密な集合体であって、肝癌腹水との差は島の密度の差に過ぎない事を如実に示すものといえよう。）

以上により、Pair 1個の移植により、陽性率は低い（10 %）が、確実に肝癌の移植のできる事が分った。

（3）島及び Pair を全く含まない自由細胞のみによる移植は、15 例行ったが全部陰性であった。但しこの実験は、現在なお継続中である。充分な例数によって結論を出したい。（文部省科学研究費による）

103. 吉田肉腫及び腹水肝癌のウイスター系ラッテにおける 移植成績について 佐藤 博（東北大学医学部病理学教室）

Studies on the Transplantability of the Yoshida Sarcoma and the Ascites Hepatoma in Rats of the Wistar Strain. HIROSCI SATOH

吉田肉腫は市販の雑婚ラッテに発生したもので、移植には同じ雑婚ラッテが一般に使用されている。近年ウイスター系ラッテが吉田肉腫実験に使用されるに及び、このウイスター系ラッテは移植率が非常に低いという報告が多い。私はウイスター系動物の移植率を試みた。第1群は北海道大学理学部動物学教室より譲受け、この教室内で自分が繁殖させたもの。第2群は東京の玉商事株式会社が世田谷農場で繁殖させたものを購入したもの。第3群は東京品川の大沢飼育場で繁殖させたものを購入したもの。成績は第1表の通り。

第1表

	出 所	使用動物数	事故死亡数	有効移植数	正 常 経 過	異 常 経 過	
						腫 瘍 死	自 然 治 癒
第1群	北・大	42	4	38	15 (39.5%)	—	23 (60.5%)
第2群	東京(I)	45	5	40	30 (75.0%)	6 (15.0%)	4 (10.0%)
第3群	東京(II)	22	2	20	15 (75.0%)	5 (25.0%)	—

以上の成績を見ると、第1群は移植率が低いが、第2、3群では雑婚ラッテと何等異なる所がない。特に第3群においては100%移植陽性腫瘍死をとけている。なお第2、3群は私が入手

した経路は異なるが、そのもとを調査した所、米国ウイスター研究所より、昭和2年頃東京大学農学部生理学教室に直輸入され、教室員自身で繁殖させ、その中より各飼育場に分譲された同一婚系であることがわかった。

ウイスター系（第2群を主とし少数の第3群を補充す）を用いて吉田肉腫累代移植を試みた。13代迄行ってラッテ欠亡のためこれよりドイツマウスに移し異種累代移植7代30日で雑婚ラッテに逆移植したが、移植性その他の点において腫瘍自体には何等特別の変化は見られなかった。

腹水肝癌も雑婚ラッテに生ぜしめたものであるが、ウイスター系における移植成績第2表の通り。やはり第3群が100%陽性を示している。第1群は例数が余り少いから、これだけでは何ともいえない。

第2表

出 所	使用動物数	事故死亡数	有効移植数	正 常 経 過	異 常 経 過	
					腫 瘍 死	自然治癒
第1群 北 大	3	—	3	—	—	3 (100.0%)
第2群 東京(I)	20	4	16	9 (56.3%)	—	7 (43.7%)
第3群 東京(II)	8	1	7	7 (100.0%)	—	—

ウイスター系（第2群を主とし少数の第3群を補充す）による腹水肝癌の累代移植は15代迄行い、ラッテ欠亡のためドイツマウスに異種累代移植し8代31日で雑婚ラッテに逆移植したが、やはり腫瘍自身には特別な変化を見ない。

以上同じくウイスター系と称するものにも吉田肉腫或は腹水肝癌の感受性（被移植性）に差異がある。使用動物の年齢は、第1群は2ヶ月～12ヶ月、第2、3群は2ヶ月～5ヶ月である。第1群は年齢の差もかなり著しいものを使用している。しかし年齢による差異は著明ではない。2ヶ月（50g前後）の動物でもつくものとつかないものとがあり、12ヶ月（300～350g、その方が2ヶ月よりも20～30g多いのが普通）の動物でも、よくついて15日位で腫瘍死するものもあるし、つかないものもある。

以上の成績から次の2点を取上げたいと思う。A) 単にウイスター系という名称だけで特殊的に取扱う事は注意を要する。殊に少数例の実験で移植性の差をウイスター系に帰する事は注意を要すると考える。

B) ウイスター系動物内に10数代累代移植しても腫瘍自身の性質には変化が認められない。これは肉腫の場合も上皮性の肝癌の場合も同様である。又この事はこれ等の腫瘍をマウス異種体内で10数代（吉田肉腫の場合には30代以上の経験あり）累代移植して後にラッテに逆移植した場合にも、何等変化を認められない事実に徴して当然の事と解釈する。（文部省科学研究費による）

104. 腹水肝癌のマウス異種移植について佐藤 博, 梶原 強

(東北大学医学部病理学教室, 佐々木研究所)

On the Heteroplastic Transplantation of the Ascites Hepatoma of Rats into Mice. HIROSCI SATOH, KYO KAZIWARA

ラッテの腹水肝癌をマウスに移植試験して、別に報告する吉田肉腫のマウス異種移植と全く同様の成績を得た。即ちマウス内でも 3~4 日間は盛に増殖を続けて純培養状態に近くまでなる。この増殖の盛な時期には腹水が出血性を帯びるものもある。但し増殖の極期においても、中性好性白血球及び単球等の反応細胞の混在が比較的多い。一般に肝癌島は小さく所謂 Pair となったものが多い。細胞には約 1 週間で変性が現れる。即ち中性好性白血球がふえやがてそれが肝癌島の中に侵入し島に変性が現れる。変性は肝性細胞の方に早く現れる。又単球も増加してくる。一方腹水は非常に粘稠になってくる。

移植後 4~5 日目、即ちマウス腹腔内で盛に増殖している時期に次のマウスに植えれば、マウス内累代移植が出来る。累代移植は 8 代 35 日で打切ったが、吉田肉腫のマウス異種移植と同様理論的には無限に移植出来るものである。

マウス腹腔中に島が存在する限り、ラッテへの逆移植も可能であり最高 10 日目迄逆移植出来た。我々は肝癌島の変性が肝性細胞の方に早く現れる現象を利用し、内皮細胞のみをラッテに逆移植する実験を試みたが内皮細胞だけが増殖する状態のものは得られなかった。

マウスは原則として腫瘍死しない。死亡例は雑系マウスに多く、ドイツマウスには少い。死亡するものは (1) 肝に特有な病巣性壊死を多発しているものが多い。(2) 腹腔中に多量の壊死塊をもっているもの。(3) 大網に僅かの浸潤を残しているもの。(4) 腹壁に浸潤を残しているもの等がある。この (3) (4) は殆ど壊死におちいつている事が多い。以上のうち肝の変化は大小種々な限局性の肝実質の壊死でやや特有なものである。腫瘍細胞の浸潤によるものではない。これを次の如く追求してみた。

(イ) 腹水肝癌をマウス皮下に異種移植した (2 例)、夫々 5 日及び 15 日目に死亡した。前者は米粒大で終ったが後者は約大豆大迄一応は腫大して後縮少した。この 2 例において肝に同じ変化があった。即ち腹腔内移植による変化ではない。

(ロ) 次に腹腔内移植において移植量を種々にかえてみた。(a) 0.1~0.2 cc 移植例 (4 例) は 8~11 日で死亡、何れも肝壊死を生じた。(b) 0.02 cc 移植したもの (3 例) には肝壊死がなかった、但しこの動物から次のマウスに移植した所 2 例の内 1 例に壊死を生じた。

(ハ) 0.1 cc 及び 0.5 cc を移植したもの (2 例) を移植 2 日目で殺してみたが肝壊死は起っていなかった。

以上(ロ)(ハ)の成績をみると肝癌組織が一定量以下では壊死が起らない事がわかる。(ロ)(b)の成績は、少量移植では壊死を起す迄に腫瘍の増殖は起らないが、これからとて次に移した場合にはそれが多く増殖したものと認められる。

(ニ) 正常ラットの肝をすりつぶした浮游液を 0.5 cc 宛毎日マウスの腹腔内注射を試みた。3 回行ったマウス 1 頭は 10 日で死亡肝壊死を認めなかったが、5 回行った 1 頭は 14 日で死亡、7 回行った 2 頭は共に 16 日で死亡、何れも肝壊死を証明した。

この実験によってラットの正常肝もその悪性腫瘍化したものにも共マウスの肝に壊死を起すことがわかる。しかして壊死を起すためには一定量以上の組織が必要である。肝癌の場合には一定度以上の量を移植するか、少量移植の場合には一定度の増殖をすることが必要である。

総括： ラット腹水肝癌をマウスに異種移植すると一定期間はマウス体内で増殖するが原則として腫瘍は退縮しマウスは死亡しない。但し増殖期間中に次のマウスに移せばマウス体内累代移植が続けられる。マウスには、腹膜、横隔膜、大網、腸間膜等に米粒大迄の腫瘍結節ないし浸潤を多発することがあるがかかる場合でもその腫瘍組織は著明な壊死を示しており増殖性なく従って真の意味の腫瘍死(細胞の無制限な浸潤増殖による死)とは認めがたい。ラット肝癌を移植されたマウスはしばしば肝に特有な壊死巣を多発するが、これと同じ現象は正常ラットの肝組織のエムルジョンをマウス腹腔に反復注入した場合にも起ることを知った。肝癌即ち癌性化した肝組織は正常肝組織よりは強くこの変化を起すものの様である。(文部省科学研究費による)

105. 吉田肉腫と腹水肝癌の腹腔内同時混合移植について

佐藤 博 (東北大学医学部病理学教室)

Studies on Simultaneous Mix-transplantation of Two Kinds of Tumors:

The Yoshida Sarcoma and the Ascites Hepatoma of Rats.

HIROSHI SATOH

吉田肉腫及び腹水肝癌は何れも雑系ラットに発生した「癌」である。この吉田肉腫と腹水肝癌のほぼ等量を、同一鼠の腹腔に同時移植をする実験を試みた。即ち型の如く吉田肉腫を硝子毛細管にとり腹腔内移植を行い次に可及的速に同時にして腹水肝癌を毛細管にとり同一鼠の腹腔内に移植するのである。両者共に純培養状態にあるものをほぼ等量移植する。

A. 混合移植第一代 (有効移植, 31 例) (1) 腹水所見： 腹水中には両者がほぼ平等に繁殖する。但し 31 例中 1 例において末期になってから吉田肉腫の増殖が一方向的に強くなり、腹水肝癌は塗抹標本上からは殆ど消失した場合がある。この例は生存期間長く、18 日生きた。

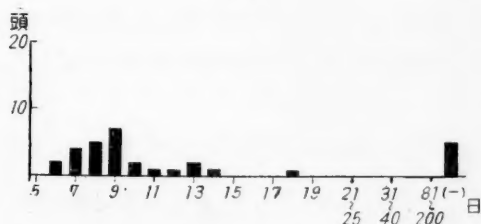
(2) 浸潤部所見： 混合移植の浸潤部は、腫瘍死後の剖検所見では吉田肉腫細胞が殆ど全

部を占めている。肝癌の浸潤を見る事は少い。興味があるのは横隔膜における浸潤である。吉田肉腫単独移植の場合には、横隔膜に浸潤を見る事は極めて稀である。これに反し腹水肝癌単独移植の場合には最も屢々横隔膜に浸潤を来す。両者混合移植の場合には横隔膜に浸潤強く、しかもその細胞は殆ど全部吉田肉腫細胞である。しかしよくみるとその浸潤部の中に肝癌組織が散在残存しているのを見出すことがある。これによって案ずるに、横隔膜には最初両者の混合結節が生じ、後に漸次に吉田肉腫の細胞が強く増殖して単独の結節の如くなるのであらうと考えられる。最初肝癌結節が出来た所に二次的に吉田肉腫の浸潤する場合も否定出来ない。なお両腫瘍が夫々独立の結節を作って相接し又は一方が他を明瞭な境を以てつつむとゆう如き現象は見られない。結節の中で両者は相混合している。吉田肉腫だけ独立の結節となっていることがあるが、これは前述の如く混合結節として出来て後から吉田肉腫だけとなるのか、最初から純粋なのか現在明瞭でないが大部分は後者に属すると思われる。何れにしても剖検時の所見では、吉田肉腫の浸潤の方が強く見られる。

(3) 平均寿命： 混合移植第一代において腫瘍死したもの 26 頭の平均寿命は 9.4 日である。これは吉田肉腫の生存日数とほぼ一致する。(第 1 表) (第 11 回日本癌学会、示説 10. 第 5 表参照、及び示 19 参照、佐藤博、吉田肉腫の感受性に対する遺伝学的検討 (Ⅱ) 佐藤春郎他ラッテ腹水肝癌の研究 (Ⅰ))

(4) 経過異常例： 自然治癒したものが 5 頭あった。これ等は何れも吉田肉腫及び腹水肝癌の両者の混合したものが 4 日で純培養状態となり、その後約 1 週間で両腫瘍共に消失した。何れか一方だけが消失することはなかった。

第 1 表



B. 混合腫瘍の累代移植。これは、混合移植第一代において両腫瘍細胞がほぼ平等に存在している所の混合腹水を以て次の鼠に移植し、更にその腹水を以て第三代に移植し、以下これを経る実験である。この累代移植では、三代～五代に到る間に腹水中の腹水肝癌は次第に減少し吉田肉腫の方が勝り、結局吉田肉腫だけとなった。浸潤部も吉田肉腫だけとなる。この累代移植は十一代で打切ったが、五代以後において腹水肝癌は再出現しなかった。二代から十一代

第 2 表

	使用動物数	事故死亡数	有効移植数	腫瘍死	(平均寿命)	自然治癒
混合移植第一代	35	4	31	26	(9.4 日)	5
第二代～第十一代	18	2	16	14	(13.4 日)	2

迄の平均寿命は 13.5 日。二代目において自然治癒したものが2頭あったが、第一代の場合と同様に両腫瘍共に消失したものである。

C. 異常所見： 上述の通り累代移植すると漸次に肝癌の方は退縮して結局吉田肉腫だけが残る様になる。又1個体でも長く生存すると漸次に吉田肉腫の方が勝って来る傾向は明である。即ち第一代では両者平等に繁殖するが、長い間繁殖を続けると結局肉腫細胞の方が肝癌を制圧するものといえる。然るに（恐らくは個体的例外として）肝癌の方が強く繁殖する様な場合があった。次の如し。第四代目の一例（No. 5393）は移植後約1週間で両腫瘍共腹水中より消失したが、その後再発増殖を起した。この時には腹水細胞は大部分肉腫細胞のみであり16日目に死亡した。この例の15日目の腹水（即ち肉腫細胞を主とするもの）を植えた一例（No. 5399）は移植後約1週間をへて始めて腹水中に腫瘍細胞が増殖し始めたが、この腹水は予想に反して肝癌を主とするもので肉腫細胞は僅か存在したに過ぎない。13日目に死亡したが多数の肝癌の浸潤結節を残していた。因に先の（No. 5393）は剖検時、肺、肝、後腹膜組織、腸間膜等到大豆大の膿瘍をもっていた事を附記する。これに関連して第一代の一例（No. 5428）の所見が注目される。即ちこの例では敗血症様の強い感染があり、腫瘍腹水中にも大量の中性好性白血球が出現したが（4～5日目）この時、肝癌細胞には著変なく、肉腫細胞の変性（主として空胞変性）が強く見られた。動物は7日目で死亡した。脾腫あり諸臓器に白血球浸潤が強かった。

以上によると、感染に対して肝癌細胞よりは吉田肉腫細胞の方が敏感で抵抗性が弱いのではないかと考えられる。（文部省科学研究費による）

106. 吉田肉腫及び腹水肝癌の移植に対する動物の抵抗性に

関する研究 (I) 佐藤 博, 小林好吉 (東北大学医学部病理学教室)

Studies on the Resistance of Rat against the Transplantation of the Yoshida Sarcoma and Ascites Hepatoma. (I) HIROSCI SATOH, KOKICHI KOBAYASHI

吉田肉腫 (Y. S.) のラッテ移植率は約 92 % である。同様に腹水肝癌 (A. H.) の移植率も 92 % 前後であって両者の移植率はほぼ一致する。即ち自然に分布する雑種ラッテ中約 10 % が2つの腹水腫瘍の移植に対して抵抗性を先天的に持っている（之が移植に際して自然治癒の現象を呈する）。Y. S. の場合、極少数例において移入された細胞は最初から全然繁殖を示さぬ。A. H. では未だこの現象が見られない。即ち全部が一たん繁殖して自然治癒する。

かかる抵抗性は、先天的にあるのみでなく、腫瘍の移植によって後天的にも獲得されるであろうとゆう事は、多くの研究者の興味であったが、我々は化学療法研究中にこの獲得性抵抗性（免疫性）に関する興味ある数値的根拠を得た。

更に自然及び獲得性の抵抗性がY. S. とA. H. との両者において別々の物であるか一致する物であるかとの問題についても検討し一応の成績を得た。今回はこの2つの点について大要を報告する。

1. Y. S. による Nitrogen-mustard 系物質の抑制試験中、物質により完全に治癒せしめたとみなされるもの 62 例に2~4ヶ月後に Y. S. の再移植を試みた。この処置は我々の screening-test の術式⁷⁾ に従うもので、再移植が陰性に終るものは本来先天性の抵抗性を有していた動物であるから薬物治癒例から除外すべきであるという考慮に立脚している。しかるに再移植の結果は第1表に示す通り 69.4 %において抵抗性を示す。これは自然の抵抗性 10 %に比し著しい高率である。即ち $(60 \pm x)$ %の動物は腫瘍の移植により抵抗性を獲得したものとみなすの他はない。(之等の動物総ては

最初Y. S. を移植され細胞が盛に繁殖し、純培養状態になってから注射を開始し細胞が消失した動物である)。

第1表		
使用せる 薬治動物数	Y. S. 再移植	
	(+) 腫瘍死	(-) 抵抗性動物
62	18 (30.6%)	43 (69.4%)

Y. S. 自然抵抗性動物は再移植に対し 100 %抵抗性を示すが、薬治の場合には 69.4 %である。この獲得性の抵抗性と見られる物も、かなり顕著なものといわねばならぬ。

獲得抵抗性がどれだけ持続する物かどうかは現在明らかでない。少なくとも4ヶ月は続く。

2. Y. S. 自然治癒動物 49 例に1~3ヶ月後にA. H. を移植。成績第2表 (A) の通り。9例においてA. H. 移植陽性で腫瘍死したのに 81.6 %はA. H. に対しても抵抗性を示した。

次にA. H. 自然治癒動物 24 例に同様にしてY. S. の移植を試みた。結果は第2表 (B) の通り、83 %が抵抗を示した。

2つの実験の抵抗性動物の率はほぼ一致する。即ち先天性にY. S. 或はA. H. に抵抗性を有

第2表

	有効例数	腫瘍死	抵抗性動物
(A) Y. S., 自然治癒動物に A. H. を移植	49	9 (18.4 %)	40 (81.6 %)
(B) A. H., 自然治癒動物に Y. S. を移植	24	4 (16.7 %)	20 (83.3 %)
(C) Y. S., 薬治, Y. S. 再, 抵抗動物にA. H. を移植	21	2 (9.5 %)	19 (90.5 %)
(D) Y. S., 薬治動物にA. H. を移植	23	6 (26.0 %)	17 (74.0 %)

する動物は二者の内の他の腫瘍に対しても 82 %前後の抵抗性を有する事を示している。今回の実験では 100 %一致する事にはなっていないが、この程度の一致は注目されてよいと思う。

3. Y. S. を薬治せしめ2~4ヶ月後にY. S. を再移植し、この再移植が陰性に終った動物 21 例に対し更に1~2ヶ月をおいて、今度はA. H. を移植してみた。結果は第2表 (C) の通り。90.5 %がA. H. に対して抵抗を示している。この抵抗性の率は第2項において述べた自

然の抵抗性の場合より僅かに高い。

次に Y. S. を薬治せしめ、Y. S. の再移植を試みる事なしに、その時期に A. H. の移植を試みた。23 例。この場合 A. H. に対する抵抗性は第 2 表 (D) の通り 74 % であった。

上記の 2 つの実験と第 1 表の成績を合せてみるに、Y. S. の移植によって獲得された抵抗性も先天性の抵抗性もほぼ同じ巾において A. H. に対し共通の抵抗性になっているとみなし得る。換言すれば、Y. S. 移植によって獲得された抵抗性は Y. S. に対して 100 % 特殊性ではなく、上皮性の肝癌の移植に対しても極めて大巾に有効であると考え他はない。逆の場合即ち A. H. による獲得抵抗性の Y. S. の移植に対する有効性については目下実験進行中である。

4. 上の実験中に我々は次の如き興味ある事実を経験した。a. Y. S. が完全に治癒したと認めて 2~4 ヶ月後に A. H. の再移植を試みた所、肝癌が増殖しないで Y. S. が盛に増殖を開始し結局 Y. S. によって死亡したことがある。自然治癒と認めた場合に 7 例。薬物治癒と認めた場合に 2 例。

b. 同じ処置をして腫瘍死後剖検検索してみると、Y. S. と A. H. と両方の存在が証明された場合がある。自然治癒と認めた時に 9 例。薬治と認めた時に 4 例。

c. A. H. 自然治癒と認めて 2~4 ヶ月後に Y. S. を移植した結果かえって A. H. が急速に繁殖を始めて死亡したもの 2 例。Y. S. 移植後直に今迄認められなかった A. H. が Y. S. 移植により誘発された様に急に繁殖しはじめたがやがて終息して自然治癒したもの 6 例。

以上 3 つの場合は実験的には治癒（自然或は薬治）と認めるの他はなかったが他の腫瘍を移植した結果前の腫瘍細胞が残存していた事が実証されたのであるから今回の報告の計算からは除外してある。しかしこれ等の事実は腫瘍の成長の問題に関して極めて暗示的な興味ある現象であり、かつ自然治癒及び薬物治癒の場合共に「治癒」と認める事が如何に周到な注意を要するかを示すものである。（文部省科学研究費による）

107. 単一細胞による吉田肉腫の移植実験補遺 (3) 皮下移植実験

細川国次郎 (東北大学病理学教室)

Further Research on Transplantation of the Yoshida Sarcoma with a Single Cell (3) Subcutaneous Transplantation KUNIZIRO HOSOKAWA

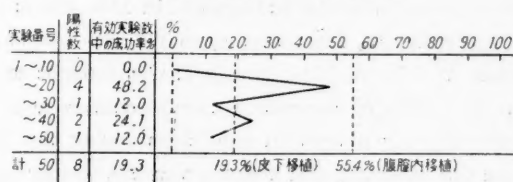
吉田肉腫による、単一腫瘍細胞の腹腔内移植の実験成績については、昭和 25 年¹⁾及び 26 年²⁾の癌学会に発表したが、今回は単一腫瘍細胞を皮下に移植した場合の実験成績について報告する。

実験方法： 実験方法は、前回の場合と同様である。即ち、吉田肉腫の種とすべき腫瘍腹水を採り、腹水添加食塩水で、メラヂュールを用い、約 20 万倍に希釈する。腹水添加食塩水

とは、正常ラットの腹腔内に約 10 cc の 0.85 % 食塩水を注入し、約 5 分後にこれを逆吸引して得た液（注入量の 1/2~1/3 量）を、遠心して細胞を分離除去した上清液のことである。20 万倍に稀釈した腫瘍腹水は、振盪して細胞の分布を均等にし、その小滴を載物ガラスに取り、顕微鏡で検査して、細胞 1 個を含む 1 滴を、あらかじめ腹水添加食塩水を極く少量吸い上げてあるマイクロピペットに吸い上げる。これに更に前記腹水添加食塩水を少量加えて、マイクロピペット内の液の全量を約 0.01 cc となし、このマイクロピペットを以てそのまま正常ラットの腹壁皮下に注射する。この際、刺入せるマイクロピペットは約 2 cm 皮下を潜行せしめて吹き込む。注射部位を腹壁皮下となしたのはラット皮膚中最も薄くマイクロピペットを折ることの少ないことと、ラット保持に便利で、本操作に都合の良いためである。

成績及び考案： 1). 41 例の有効実験のうち 8 例が陽性であった。成功率は 19.3 % となる。即ち、腹腔内移植の場合の 1/3 強である。有効実験数とは、動物に実験する場合と同様の方法によりマイクロピペット内に採った細胞 1 個を含む 1 滴を、ラット腹壁皮下の更に載物ガラス上に吹き出して、その中に細胞 1 個が出現している比率から計算した数である。先に 100 回この実験を行い、その内 83 回細胞を発見したので、この率を 83 % として計算した。即ち今回は 50 例実験したのだが、実際に 1 個の細胞が注入されたのはその 83 % で 41 例と考えるのである。但しこの率は決して決定的なものでないのは当然である。最近腹水肝癌で同様の実験をしているが、有効率は略々であった。この実験は後報する。

単一細胞皮下移植の 10 例別成績表



2). 8 例の陽性例中 2 例は腫瘍死し、1 例は腫瘍を持ったまま事故死した。他の 5 例は一時成長した腫瘍が退縮消失してしまった。一時成長せる腫瘍が退縮消失せることは前回の腹腔内移植においては全然見られなかった現象である。又、多数の細胞を皮下に移植した場合にもかかる高率の退縮はない。即ち皮下の一粒移植の場合に稍々長い成長期間を要する事実と或る関係があるかと考えられる。

3). 皮下腫瘍を確認し得るまでの日数は移植後 14~20 日で腹腔内の場合の 12~13 日に比し数日の遅延が見られる。しかしその成長は速かで腫瘍死せる 2 例の生存日数は 25~36 日で、一粒の腹腔内移植の場合（平均 30 日）より少しく延びているが大差はない。

4). 腫瘍死せる 2 例の解剖所見。36 日生存例。腫瘍は限局性にして中心壊疽を起し最後迄腹腔内腫瘍細胞の発現、他臓器への転移等がなく衰弱死した。25 日生存例。浸潤性の腫瘍を

形成し腹内に陥ることなく、横隔膜、縦隔膜に転移し、胸腔、心嚢及び腹腔内に腫瘍細胞を含む滲出液が多量に認められた。

5). 再移植実験。単一腫瘍細胞皮下移植不成功例の再移植成績は、妊娠の一例を除いては総て正常の経過をとった。しかし一時腫瘍の成長を見た5例においては、1例のみが、正常経過をとり、他の4例は陰性に終わった。腹腔内移植した場合にも、腫瘍が一程度成長してから、これを治癒せしめると、再移植に対して強い抵抗性を生ずる(演題、示28, 神崎参照)又、マウスに異種移植した場合にも全く同様のことがある(演題、示11, 熱海, 細川参照), 即ち皮下移植の場合にもこれと同じ現象が見られるのである。(文部省科学研究費による)

文献: 1) 細川国次郎 単一細胞及び無細胞腹水液による吉田肉腫の移植実験補遺 癌, 41, 236, 1950 (英文) 2) 細川国次郎 単一細胞による吉田肉腫の移植実験補遺 (2) 癌, 42, 343, 1951

108. 吉田肉腫の腹腔内移植率について(継代移植手技の注意)

梶原 暹, 井阪英彦, 阪井敏治

On the Transplantation Rate of the Yoshida Sarcoma Intraperitoneally Transplanted. Some Technical Aspects on the Successive

Transplantation. KYO KAZIWARA, HIDEHIKO ISAKA, TOSHIJI SAKAI

(The Medical Institute of Sasaki Foundation, Tokyo.)

The Yoshida sarcoma was discovered at Nagasaki in 1943 and it was transplanted successively there up to August, 1944, that is, to the 38th generation; then it was kept in our Institute to March, 1945, before it was brought to Sendai. In this period Sakai was in charge of successive transplantation and could succeed to preserve it in spite of many distressful conditions during the War. The record of this period is not yet reported, and therefore in the former paper of H. Sato about transplantation rate of this tumor (Gann, Vol. 41 Nos. 2 3, 4, 1950) it was missing as to this period. Kaziwara received from Sakai the records and examined the rate of transplantation.

Since May, 1949, Kaziwara and Isaka have been in charge of successive-transplantation in our Institute. The first animal was inoculated from the rat '1591' of the laboratory of Prof. T. Yoshida, Sendai, and corresponded to the 218th generation from the beginning of the discovery. Up to the end of 1951 the tumor has been carried in our Institute through 126 generations from 218th to 343th. Kaziwara examined also the transplantation rate.

All the animals we employed were of nonpure strain, bought from dealers. Sakai used the syringes for the transplantation procedures and implanted peritoneally 0.5-1.0 cc. of the ascites, but after 1949 the simple technique using the glass capillary pipette and inoculating 0.02-0.03 cc. of the ascites has been introduced

into our routine work.

The results are indicated in the Table. In the present table the cases of subcutaneous transplantation as well as the intraperitoneal inoculation of the tumor pieces and gruels are excluded in order to examine the intraperitoneal implantation of the tumor ascites. Also excluded were the animals which died soon after the transplantation i.e., within a few days or a week because of pneumonia, enteritis or some other diseases or accidents because it was impossible to estimate whether the tumor "took" or not. The cases which received some treatment or of unsatisfactory record were also left out.

The transplantation rate of the Yoshida sarcoma is about 95.0% in concurrence with Sato's report. It is confirmed that the transplantation rate of this tumor can be said to be fixed from the beginning of the discovery through the serial passage of 343 generations during about 9 years in the Wartime and post-War period.

Although the technique of the routine successive transplantation is simple as already described (T. Yoshida, Gann, Vol. 40, No. 1), some notes of our experiences for successful carrying of this tumor may be of some use (1) Before the transplantation the microscopical control of the material to be implanted is indispensable in order to confirm if the ascites have already attained to the state of pure culture of the tumor cells. (2) It may be desirable to confirm immediately after the inoculation if the ascites of newly implanted animal surely contain tumor cells. (3) It occurs sometimes, in about 5% of rats, that the tumors regress completely. Therefore in the routine work for carrying this tumor we always inoculate into at least two animals every 5-7 days, so that we can maintain two generations in our laboratory.

Transplantation rate of the Yoshida sarcoma, intraperitoneally transplanted

Year	1944-1945*	1949**	1950	1951
Animal No.	1-334	'T' 1-49	'T' 50-165	'T' 165-296
Generations	39-67 (29)	218-243 (26)	244-289 (46)	290-343 (54)
Total animals	334	49	116	131
Exclusives	119	7	24	11
Valid	215	42	92	120
"Take"	206	41	87	116
"Non take"	9	1	5	4
Rate of transplantation				
%	95.8	97.6	94.6	96.7

* From Aug./'44 to Mar./'45 ** From May to Dec.

(文部省科学研究費による)

109. 吉田肉腫及び腹水肝癌の左心室内（血液内）移植について

神崎一吉（東北大学医学部病理学教室）

Transplantation of the Yoshida Sarcoma and the Ascites Hepatoma into the Blood Through the Left Ventricle of the Heart.

KAZUYOSHI KANZAKI

I. 吉田肉腫の場合、腫瘍細胞 1000 万個前後を心臓（左心室）内血中に注入して、細胞の血中シャワーの状態を起さしめ、各臓器の腫瘍形成を検した。注入方法は皮膚切開等を施すことなく、直接注射針を心臓内に注入した。注射針の先端が左心室内に這入っている確証は、注射器に逆流する血液が鮮紅色なることと、注射器の内筒が律動的に押上げられることによって得られる。注入に際し注射針が冠狀動脈を貫くことにより心嚢血腫を生じ動物が急死することもあるが稀である。腫瘍死迄観察せる動物数は 29 例内 14 例で平均生存日数は 10 日（6～20）である。肉眼的確認可能の腫瘍好発臓器は心、肺、胃、腸殊に十二指腸、腎、副腎、卵巣、胸腺及び淋巴腺である。肝、子宮は肉眼的腫瘍が甚だ乏しい。骨髓、脾には鏡檢的に高度の浸潤を認める。脾には腫瘍細胞は認められるが増殖は一般に著しくない。しかし死亡時に脾の著しく腫大せる 3 例においては腫瘍細胞の増殖が中等度に認められた。脳には 29 例中水平断面において肉眼的腫瘍の認められたものは 1 例もなく、鏡檢的に脈絡叢に腫瘍を認めたもの 1 例に過ぎない。

肉眼的観察による諸臓器の腫瘍形成状態は概ね次の三群に分類出来る。

1. 臓器表面に半球状腫瘤を形成するもの。心、腎はこれに属し屢々小腫瘤が表面に多発する。子宮は発現率は少いが 29 例中 2 例において念珠状浸潤がみられた。子宮全体としては腫大なく腫瘍部のみ数ヶ所球状に肥厚する。十二指腸には 19 日及び 20 日生存せる 2 例において高度の多発性腫瘤を形成し、十二指腸全体としても著しく腫大した。

2. 臓器表面に腫瘤が現れず単に小暗赤色斑又は灰白色半透明斑を呈するもの。胃、腸は一般にかかる状を呈し溢血斑に似ている。肺も定型の場合には灰白色半透明斑を多数に認める。肝には 4 例において小円形暗赤色斑を数個認めた。腎も中等度浸潤においては腫瘤なく溢血斑状を呈する。

3. 臓器全体が腫大するもの。卵巣、淋巴腺、胸腺はこれに属し、多くは表面に暗赤色斑を呈する。睪丸及び副睪丸は 14 例中肉眼的腫瘍の認められたものは 1 例もなく、鏡檢的にも腫瘍細胞の確認されたものは 1 例もなかったことは特異とすべきである。1 例において溢血斑があったので連続切片で検したが腫瘍細胞なし。

胸水及び心嚢水は平均移植 6 日後に純培養となるもの多く、末梢血液及び腹水では末期にのみ腫瘍細胞の出現をみるが、末梢血液中の腫瘍細胞数は最高 12 % にすぎず。心臓内移植直後、

2日後、5日後の末梢血液の移植では、直後のものにおいて3例中1例、2日後のもの6例中1例、5日後のもの8例中3例において移植が成功した。

Ⅱ. 腹水肝癌の場合 実験方法は吉田肉腫と同様。現在まで 15 例の観察を行った。肺（脈絡叢）、眼球に肉眼的腫瘍が好発することが吉田肉腫に比して特異とすべき点である。吉田肉腫においては眼球には肉眼的に腫瘍の認められたものは1例もなかった。この点はなお検索中であるが、肝癌の場合には左心室に確実に入った場合は殆ど全例に眼球に腫瘍形成あり、10例をみている。5日後には既に角膜の Pannus 様の変化を認める。常に両側に来る。

副腎、卵巣は吉田肉腫におけるよりも遙かに高度に腫大し、好発臓器に属する。これに反し腎、胃、腸にはこれ迄肉眼的腫瘍は1例も認められない。

末梢血液中には腫瘍細胞の確認されたものはこれまでの所ではなく、腹水においては僅かに1例において末期に腫瘍細胞を認めたのみである。（文部省科学研究費による）

110. 吉田肉腫に関する病理解剖学的知見補遺

宮本 忠 (阪大第二病理)

Several Pathological Considerations of the Study on Yoshida Sarcoma.

TADASHI MIYAMOTO

1. 血中腫瘍細胞に関する事項。これに関して論議が色々存する。著者は、雑系三代に亘る親仔同胞 30 匹を用いて、腹腔内注入（A型と略す）。肝脾内注入（L-SP 型と略す。これは同時に腹水型変化を伴う）、皮下移植（S型と略す）によって生ずる血中腫瘍細胞の出現を検し、微量頻回採血を行い充分末期迄観察を続けた所、次の様な結果が出た。

型 %	1. 末 期 の 状 態				2. 死亡前4日以前の状態			
	A	L-SP	S		A	L-SP	S	
0.0	0	1	0	1	4	3	7	14
0.1~1.0	2	0	3	5	2	2	6	10
1.0~10	1	1	4	6	1	2	3	6
10~20	0	2	0	2	0	0	0	0
20~30	3	2	5	10	0	0	0	0
30~40	0	0	1	1	0	0	0	0
40~50	0	0	1	1	0	0	0	0
50~60	1	1	1	3	0	0	0	0
60~70	0	0	1	1	0	0	0	0
計	7	7	16	30	7	7	16	30

末期とは死亡当日をも含む、この表の1項は出現率の頻度を示している、この表から、動物が斃死する4日以前に検血を中止すると、約半数が血中腫瘍細胞陰性という事になる。又、腫瘍細胞血中%は各型において差がない。殊に、S型の如き経過の長いものにおいても、急昇を示すのは末期的な現象であり、血中腫瘍曲線を観察しても、数%の持続的な血中出现を示すものはあるが、10%を超えた細胞が1週以上持続した例はない。曲線に10%以上の平坦部を示す者はなかった。血中腫瘍細胞の%値の多少よりも、出現の仕方に意義がある様に思われる。即ち血中腫瘍細胞率曲線に次の様なものがある。1. 持続的に数%の腫瘍細胞が末梢血に低い波状を呈しながら6週以上持続したもの、2. 上記状態が4週持続し5週目に30%に急昇したもの、3. 1週目に0乃至数%のが2週目に数10%に急昇したもの、4. 上記状態で3週目に数10%に急昇するもの等に分けられる。勿論これらの例外も存する。白血球数最高70500であった。次に血中腫瘍細胞を塗抹染色標本で観察中、その原形質が分離し、赤血球大乃至それ以上のものが多数存するのに気付いた。腫瘍細胞原形質と同構造を有し、輪廓は明瞭で、内に粗大アズール顆粒、小空胞を含む事がある。人工的か生体内所産のものか審でないが、本症の血漿性状の変化などに関係あるのではないかと思われる。

2. 皮下肉腫に関する事項、吉田氏によれば大体1ヶ月或はそれ以上生存すると言われる。

今回親子同胞30匹、他の8匹で皮下移植を行った成績を要約すると、次の様である。

生存期間	2週迄	動物数	8
"	3週迄	"	10
"	4週迄	"	7……他に2匹殺
"	5週迄	"	4
"	7週迄	"	3
"	14週～18週迄	"	……4匹殺

それ等の病理解剖的な所見は、2週迄に斃れたものは、心肺肝腎、腎門、傍胸椎結締織、胸腺及附近淋巴腺に強度の腫瘍細胞浸潤があり肝脂肪変性強度で、又特にそれ等の内、血中腫瘍細胞が数10%に及ぶものは、消化管に出血を認め急性白血病症様所見を呈した。2週以後のものは各所の淋巴装置に存した腫瘍細胞が増殖するために胃幽門部、十二指腸、盲腸、小大腸、腸間膜淋巴腺が腫瘍化するため、消化管腔では、潰瘍、感染、穿孔、癒着による障碍を来し、腸間膜淋巴腺も著しく腫大して機械的障碍をなし、或は、その部より浸潤性転移が起って来たりする。胸腺及び附近の縦隔淋巴腺の腫瘍は増大、強固となり重要器管を圧迫する。かように直接生命に重要でない臓器の遠隔転移が致命的となる。一方何時でも腫瘍細胞の血中出现数増加し（これが本症の病勢の躍進を意味する一つの示標であると思われる）、白血病症変化を伴い得る。これは田頭氏等が報告した主要臓器、殊に、肺肝における腫瘍細胞の状態から窺い得られる。これは腫瘤状となった内臓の転移を有し、なお且つ、心肺肝その他に比較的強い白血

病像を呈するものと、これを伴わざるものがあるからである。かように内臓転移を作らなかつた動物では皮下腫瘍は増大し衰弱死を遂げる。

病勢の躍進を来す与否とは本症の免疫と関係があるか、或は転移内の腫瘍細胞が血中に動員せられる事の難易に係るか不明であるが、非重要器管の転移腫瘍はその大小に比例せず致命的となり生存日数を左右するのは、解剖学的な差違に基くものと言える。なお 22 日目に屠殺した 2 例は上記の説明を裏付け、14 週～18 週屠殺のものは、外見上一応治癒例と認められるものであるが剖見により副腎及びその周囲の腫瘍化、肺の結節状腫瘍、盲腸腔に腫瘍による粟粒大潰瘍を有する 3 例と組織学的に自然治癒例と認められるもの 1 例があった。この所見は腹水再接種の結果判定に役立つと思われる。

111. 吉田肉腫皮下腫瘍の切除実験について

安田龍夫、長谷川悠紀夫、貴島秀彦（大阪大学第二病理学教室）

Extirpation Studies of Subcutaneous Yoshida Sarcoma

TATSUO YASUDA, YUKIO HASEGAWA, HIDEHIKO KIJIMA

吉田肉腫における大網の変化については昨年春（第一報）と今学会（第二報）に発表したものであるが、その裏付けとして背部皮下腫瘍を生じたラットの腫瘍を切除した場合、その動物はどういう状態になるかという事を観察した。

実験成績 A). 皮下腫瘍切除実験 1) 3 日目に腫瘍を切除した動物の所見 No. 1 体重 80 g の♀で皮下腫瘍の大きさは 0.4×0.3 cm であった。この動物は全治し 5 ヶ月目現在なお健在である。

2) 4 日目に腫瘍を切除した動物の所見 共に 80 g のラットで切除時の皮下腫瘍の大きさは、No. 2 (0.7×0.5 cm). No. 3 (0.4×0.4). No. 4 (1.0×0.3) No. 5 (0.7×0.3) であった。切除後 18 日目、19 日目、29 日目、34 日目に死亡したが、いずれも腹腔内及び大網には変化がなかった。ただ 34 日目に死亡した No. 3 は切除部位に腫瘍が再発し、死亡当時 (2.0×2.0 cm) の腫瘍となっていて、腸間膜淋巴腺のみ腫脹していた。いずれも死因は寒さのためと思われる。

3) 5 日目に腫瘍を切除した動物の所見 No. 6 80 g ♀で切除時の皮下腫瘍の大きさは、(1.1×0.5 cm) であった。この動物は全治し 5 ヶ月目現在なお健在である。

4) 7 日目に腫瘍を切除した動物の所見 No. 7, No. 8, でいずれも体重 80 g であった。7 日目の皮下腫瘍の大きさは (1.5×1.2 cm), (2.0×1.3 cm) であった。共に切除後 8 日目に死亡し、腹腔内及び大網には変化がなかったが、No. 8 では胸腺の部位が腫瘍化しており、多量の胸水を有し腫瘍細胞も出現していた。

5) 9日目に腫瘍を切除した動物の所見 6例で共に体重 80g のラットを使用した。切除時の腫瘍の大きさは No. 9 (3.5×1.6) No. 10 (3.1×1.7) No. 11 (3.1×1.6) No. 12 (2.5×1.5) No. 13 (2.5×1.7) No. 14 (1.8×1.8) で寒さのため3匹は翌日死亡した。あとの3匹は5日目、16日目、21日目に死亡したのであるが、いずれも大網は伸展可能の程度に変化があり腫瘍細胞の出現を認めた。胸腔も胸腺の部位に腫瘍があり多量の胸水中には腫瘍細胞が出現していた。

6) 17日目に腫瘍を切除した動物の所見 No. 15 体重 80g で切除時の皮下腫瘍の大きさは (6.0×5.0 cm) であった。4日目に死亡し大網は伸展可能であるが腫瘍細胞は出現していた。

7) 20日目に腫瘍を切除した動物の所見 No. 16 (100g) No. 17 (120g) で20日目皮下腫瘍の大きさは (2.0×2.0), (4.0×2.0) であった。No. 16 は自然治癒し8ヶ月目現在健在である。No. 17 は切除後2ヶ月目に皮下腫瘍再発し (2.0×1.0) となったが潰瘍を形成し全治して8ヶ月目現在健在である。

B). 皮下腫瘍切除後腹水注入実験。1) No. 18. 8日目の皮下腫瘍切除後翌日腹水 0.2 cc 腹腔内へ注入した。注入後4日目に死亡し、腹水は(-), 大網肥厚せず、腸間膜淋巴腺のみ腫脹す。

2) No. 19. 8日目の皮下腫瘍切除後翌日腹水 0.2 cc 腹腔内へ注入した。切除腫瘍は治癒し、腹水 (-) で、20日目現在なお健在である。

結論 背部皮下腫瘍ラットの大網では9日目に初期腫瘍細胞が現われるが、3日目、5日目、7日目頃にはまだ初期腫瘍細胞は出現しない。併しその時期の大網移植により吉田肉腫細胞の出現が認められる事は、昨年について本年も演題で発表した所であるが、ここに若し初期に大網へすでに1ヶの腫瘍細胞が出現していたとするならば勿論移植可能となるのであるが、その場合は腫瘍を切除した時も大網が腫瘍化し、典型的な吉田肉腫像を呈せねばならない。しかるに我々の実験では切除後全く健康な動物となった。9日目以後の切除では大網の腫瘍細胞出現は見られたが、大網は伸展可能であった。

皮下腫瘍切除後あらたに腹水を腹腔内へ移植した実験では移植陽性は見られなかった。これは何か免疫性と関係がある様に思われる。

112. 吉田肉腫のマウス異種移植について (マウス累代移植成績)

熱海 明, 佐藤 博

On the Heteroplastic Transplantation of the Yoshida Sarcoma into Mice (Results of Successive Transplantations in Mice)

AKIRA ATSUMI, HIROSHI SATOH

(Department of Pathology, Tohoku University, Sendai)

In the heteroplastic transplantation of the Yoshida sarcoma into mice, tumor cells proliferate in the peritoneal cavities as actively as in rats for a certain period and continue increasing, but soon they begin to degenerate and disappear within about 8 days after the transplantation. However, when the tumor cells in a proliferating state (in 3 to 5 days after the transplantation) are transplanted into other mice, successive transplantations in mice are possible for many generations (Tab. 1).

Table 1. Results of Heteroplastic Successive Transplantations of the Yoshida Sarcoma in Mice

	Swiss mice	German mice	Mixed breeding	<i>♀</i> A	<i>♀</i> B	<i>♀</i> C	<i>♀</i> D
Number of Generations	31	27	31	12	10	19	
Continued days of successive transplantation	101 days	91	99	50	36	81	
Date of successful back-transplantation from mice into rats	101st day	91st	99th	47th	25th	39th	

Mice employed in these transplantations do not die. In rare case death occurs in weak mice. In these mice slight necrotic changes in the liver and slight infiltration of tumor cells into pancreas or into greater omentum are observed.

During these successive transplantations in mice back-transplantation into the rat results positive at any time, i.e., the rats transplanted died from tumor invasion as usual. As indicated in Table 1 back-transplantation was successful even on the 101st day of successive transplantation. Any change in the character of tumor cells by long running passage through heterogeneous animal bodies was not recognized. Mice, in which the tumor cells proliferated once to a state of almost pure culture and then regressed, acquire very strong resistance against the re-transplantation of the Yoshida sarcoma. As mentioned above, in the first transplantation the tumor cells increase for a few days and then begin to disappear, but in the re-transplantation after several months the tumor cells disappear at once.

(文部省科学研究費による)

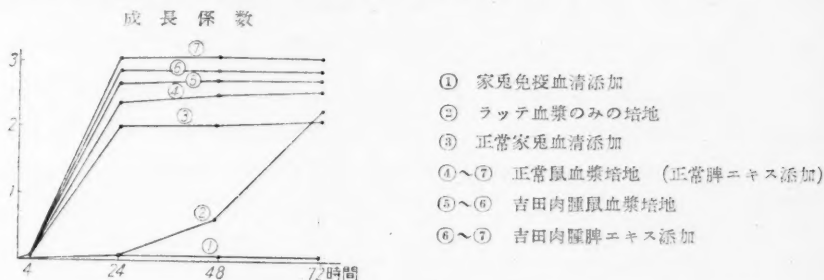
113. 吉田肉腫の体外培養 藤濱得二, 森脇三郎 (京大皮膚科)

On Cultivation of Yoshida Sarcoma in Vitro.

TOKUJI FUJINAMI, SABURO MORIWAKI

演者は吉田肉腫皮下腫瘍を無菌的に処置して 1 mm² の細片に切り、直径 2.5 cm のカレル罇又は懸滴被覆硝子乃至位相差顕微鏡下の検索に供するため、中央に 2 cm 直径の孔を設けた載物ガラス板を用いた培養基で 38°C の孵卵器中で培養を行った。その培地としては①雞、ラッテヘパリン血漿(以下へ血漿)等量混合液 1 滴に組織片を加え、健康ラッテ脾抽出液 1 滴(或は之は省略しうる)を加え更に雞胎圧搾液を加えて培地を凝固せしめ、上から雞胎圧搾液或は人間へ血漿をタイロッド氏液で 3~4 倍に稀釈したもの。②人又は雞、或はラッテ・へ血漿に雞胎圧搾液を加え、上液として稀釈雞胎圧搾液又は人、雞、或ラッテ・へ血漿を加えたもの。③人及雞、或は人及鼠のへ血漿混液に人、雞、鼠稀釈血漿又は雞胎圧搾液を加えたもの。以上何れの培地にも良好な發育を示した。即ち約 4 時間後には母組織片端断から外方へ遊動し初め 24 時間後には最高の發育を示す。但しラッテ血漿のみの培地ではその發育は遅れ 72 時間後においてほぼ前者と同じ迄發育する。その比較成長価は 2.0~3.0 (24 時間)である。發育する細胞は殆んど円形で腹水のそれに比して遙かに小であるが時には楕円形をなすことがある。併し時には樹枝状の突起を有する分枝細胞、或は円形細胞より遙かに大きな不正形細胞の出現を認めることがある。これは培養材料が皮下腫瘍のために結締組織が増殖したものでないかと思われるが、これが果して腫瘍細胞に由来するものであるかはなお考究中である。これら三種の細胞の 2 万倍中性紅生体染色では円形細胞ではアズールロゼットに一致して色素を攝取するが分枝状細胞は初めミトコンドリアの部分に色素を見るが後には原形質一ぱいに色素をとる様になる。核分裂像は位相差顕微鏡を用うるもなお核内の構造を分明に認め得ないが細胞体の分れるのは認められるが果して有糸分裂か無糸分裂かは不明であった。それらの標本をフォルモールリンゲル、無水アルコール固定で、ギムザ、ヘマトキシリンエオジン、核酸、ポリサツカリド、銀染色を行い、吉田肉腫細胞なることを確めえた。かくて吾々は第七代迄継代培養を行い、第七代の罇中の細胞成分を洗滌しラッテ腹腔中に注入した所、第 7 日目に死亡した。死直前の腹水中には中等量の腹水滯溜を認め、放線状核 2 核分裂像等に肉腫細胞を認めた。次に培地に吉田肉腫死直前の血漿を添加及び同じく脾抽出液を添加したが發育増殖を抑制する像は認められず、特に後者では対照に比しよき發育を示した。次に吉田肉腫細胞で家兎を免疫しその血清の体外培養に及ぼす影響を実験した。即ちカレル罇中に培養と同時に免疫血清を 1 滴添加の場合には殆んど増殖を見ないか、或は極く少数の細胞の増殖を見る程度でしかもそれらはそれ以上増殖せず形も円形を失い、萎縮変形している。対照として健康兎血清添加では、加えないものに比してやや増殖が劣るが相当の發育(成長係数 2.0)を示す。又細胞の変形、変性の像は見ら

れない。次に發育極期の 18 時間後に免疫血清 1 滴添加すると 24 時間後には細胞は萎縮変形し円味を失い、細胞内に黒褐色の顆粒を認め發育は停止する。



次にX線及びラヂウム、及び放射性 Co. を罐外から照射してその影響を考究中で Co. のみは結論に達していないが、X線 1/2 H.E.D の照射は刺激量の如く非常に旺盛な發育を示す。なお 1 H.E.D 照射後も發育を抑制しえず、増殖細胞を破壊することは出来なかった。ラヂウムで t 30 mg 30 分、50 mg 30 分でも増殖を抑制しえず、細胞の破壊も認められない。30 mg 30 分が刺激量の如くである。なお放射能の影響は現在実験中で結論を下すことは差ひかえたい。更にナイトロゲンマスタード、ウレタン、コルヒチン等の添加も未だ結論には達していないので後刻詳細発表予定である。なお比較のため、人体肉腫の培養写真、人体表皮癌の培養写真を出した。(本研究は文部省科学研究費による所大にして茲に謝意を表する)

114. 廿日鼠の自然発生乳癌の実験的研究 伊藤弘完、岸沢文男

(千葉大学医学部病理学教室)

The Experimental Study on the Spontaneous Mammary Cancer of the Mouse.

HIROMITSU ITO, FUMIO KISHIZAWA.

市販雑系廿日鼠に乳癌の自然発生をみ、これの累代移植が可能であった。原発癌は出血性の強い腫瘍で、組織学的に腺癌の像を示していた。一般に移植率は平均 45% で、2～3 週間で米粒大に達し 4 週間前後で小豆大から小指頭大に達するが、移植代数が重なるに並い發育は遅くなってきている。又乳癌陽性の廿日鼠は可成長期に生存し(100 日以上)悪態症の度は軽度のもと思われ、転移は未だ認められない。この乳癌の原則をもとにして次の如き実験を行った。

実験方法： I) 雌より雌雄別への移植 II) 雄のみへの累代移植 III) 両側卵巢除去廿日鼠への雌よりの移植 IV) 両側卵巢除去廿日鼠へ雌より移植し同時に男性ホルモン (Testosterone propionate) を注射する実験。

実験成績： I) 雌雄別乳癌發育の状況は、時に雄において優勢の事もあるが、全般的に雌

における方が、發育の度が遅い。移植率は雌、23/40 匹、雄 10/33 匹で、雌 57.5%、雄 30% に相当し、雌において約 2 倍の陽性率を示す。組織学的に雌においては、腺腔形成著明、雄において少い。これらは、*Jacob Heiman, Otto F. Krehbiel* (1936) の白鼠乳腺部の線維腺腫を雌雄別に移植した実験においても、その移植率は、雌 66%、雄 33% であり、組織学的に雌において腺腫成分が著明で、雄において線維成分が多く、吾々の実験と共通の点がある。一般に雌においても代を重ねるに従い、癌組織は明瞭な腺腔形成は初代に比し少くなり、多少の大小を示す細胞が腺腔を作るが如き排列を示す傾向になっているが、蜂窩構造は多くの場合著明である。又一度雄についたものを雌に移植した場合、雌において、著明な腺腔形成が認められることは、雌雄別の差を裏書きするものと考えられる。更に雄の癌組織は、一部癌細胞に上皮性の分化が滅じ、結合織と混在している像がより多く認められた。

Ⅱ) 雌より雄への移植率は前記の如く低いが、雄第Ⅰ代より雄第Ⅱ代に移植した場合、陰性となる事が多かった。たまたまこの累代移植に成功したが、この群の陽性率は 12/21 で高率を示し、現在第 4 代に至っている。この群と雌のみのそれと比較すると、組織学的に著明な差がみられる。即ち、前者が少くとも蜂窩構造形成が明らかなるに反し、後者は上皮性の分化が滅じ、腺腔形成は勿論少く、結合織と瀰漫性に混在し、細胞に大小を示す、しかし乍らこれに嗜銀線維染色を施すと、癌細胞と格子線維とは明らかに分れ、癌巢の存在も認められて、紡錘細胞癌の像を示す様になる。

Ⅲ) 両側卵巢を除去し、10 日前後して、これに雌より乳癌の組織を移植した。対照とし雌を用いたが、二群の実験を行った。両群の移植率には差は認められなかったが、發育の度は、卵巢除去群において、約 1 ヶ月遅れた。これを組織学的にみると、両群とも腺腔形成を有する癌巢明らかな癌であったが、対照雌群では、周囲組織への浸潤性増殖がみられるが、卵巢除去群においては、間質結締織の増殖により被包されて、筋組織への浸潤性増殖に乏しい。

Ⅳ) 卵巢除去 21 日鼠に雌より移植し、同時に *Testosteron propionate* を 300 r 宛連続皮下に注射し、これを癌巢を除去せざる正常雌群と比較したが、実験日数は 21 日、4 群について行った。移植率は、対照群計 9/14、実験群 5/17 で、実験群に移植率は低い、發育の状況は対照群は、円形の弾性のある腫瘍であったが、実験群は多少の凹凸を帯びた腫瘍であった。これを組織学的にみると、対照群は雌のみに移植している癌に似た像で、腺腔形成が認められるが、実験群には、腺腔形成が殆んどみられず、且癌組織に、石灰変性、硝子様変性がみられ、対照より高度である。更に間質の反応が著明で、対照に比し、層も厚く、結合織細胞にも異型が認められる。上記 *Jacob Heiman* 等の実験では、卵巢除去白鼠への移植において間質の増殖が著明であり、腺腔は萎縮性であった。

以上の実験により、雌雄において、移植率及び組織像に相違があり、特に雄のみに累代移植した場合に著明で、蜂窩構造、腺腔形成等の分化が不明瞭となることは、本腫瘍の分化に女性

ホルモンの与つておる事を示すものと考えられ、卵巣除去実験及びこれに男性ホルモンを注射すると、癌組織の変性及び間質の反応により被包像が著明になる点は、本腫瘍が女性ホルモンの欠乏と更に男性ホルモンの作用により、その浸潤性発育が弱められ、変性に傾くことを示しておる。(文部省科学研究費による)

115. バラトルイレンヂアミン肉腫と吉田肉腫との重移植について

井 坂 英 彦

Compound Inoculation of p-Toluyldiamine Sarcoma and Yoshida Sarcoma.

HIDEHIKO ISAKA (The Medical Institute of Sasaki Foundation)

A. The following experiments were done to make clear if any mutual interference may take place when two kinds of tumor inoculation, employing p-toluyldiamine sarcoma and Yoshida sarcoma, are given into the same animal simultaneously or at some interval between the both tumors in respect of their growth. For this purpose, the pieces of p-toluyldiamine sarcoma tissue and the ascites of Yoshida sarcoma containing the tumor cells proliferated in pure culture state, were transplanted in rats of non pure strain both intraperitoneally at various intervals.

Simultaneous inoculation of the both tumors. 6 rats in which the both tumors were inoculated at the same time took and died without exception 12 days in average after the treatment like those bearing Yoshida sarcoma only. At autopsy, it was confirmed that a solid tumor of the size of a hen's egg or so, macroscopically of reddish brown aspect, had developed on the grand epiploon of each animal. Histologically, the tumoral tissue consists of greater part of Yoshida sarcoma and smaller part of p-toluyldiamine sarcoma. Invasion of the Yoshida sarcoma cells was so remarkable even in the mesentery and the retroperitoneum where those of the p-toluyldiamine sarcoma cells were not found at all. Furthermore, the Yoshida sarcoma cells revealed the active proliferation as usual in the ascites which contained a few p-toluyldiamine sarcoma cells.

Inoculation of the one following the other. 3 rats to which the transplantation of Yoshida sarcoma was given 5 days after that of p-toluyldiamine sarcoma took the both tumors and died too. But their life days were prolonged 3 to 5 days longer than those which were simultaneously inoculated. The growth of Yoshida sarcoma was more prominent not only in the ascites but also in the intraperitoneal tissues.

3 rats in which the Yoshida sarcoma was inoculated 10 days after inoculation of the p-toluyldiamine sarcoma died of the nodular p-toluyldiamine sarcoma filling their abdominal cavities, 30 days in average after the first inoculation like those bearing p-toluyldiamine sarcoma only. In the ascites of these animals, the Yoshida sarcoma cells were observed in a condition of pyknosis for several

days after its inoculation but disappeared swiftly thereafter, being followed with severe leucocytic and monocytic reactions. Any infiltration of the Yoshida sarcoma cells to the intraperitoneal tissue was not found in these cases.

From these experiments it may be safe to summarize as below: the animals to which the transplantation of the Yoshida sarcoma was given simultaneously or 5 days after that of p-toluyldiamine sarcoma took the both tumor and died of the Yoshida sarcoma. No mutual interference between the two in their growth was found. But the animals in which p-toluyldiamine sarcoma was inoculated 10 days before that of Yoshida sarcoma has come to resist against the growth of the latter.

B. The successive transmissions of p-toluyldiamine sarcoma are possible with the transplantation rate of about 77%*. Then, the following experiments were tried in the remaining animals of some 23%, to ascertain whether they are invariably insusceptible to repeating inoculations of the tumor

In 11 rats to which the inoculation of p-toluyldiamine sarcoma was given subcutaneously or intraperitoneally without success, the retransplantation of this tumor was tried hypodermically 19 to 38 days after the first inoculation, but all in vain. Moreover, the Yoshida sarcoma was transplanted intraperitoneally 14 days after this retransplantation in these animals, but it revealed the complete regression in all cases. To other 2 rats insusceptible to p-toluyldiamine sarcoma, the intraperitoneal inoculation of the Yoshida sarcoma was given 59 days after the inoculation of the former tumor only to fail to succeed.

From these findings, it may be imagined that the animals insusceptible to p-toluyldiamine sarcoma have always resistance against the retransplantation of this tumor as well as to the Yoshida sarcoma. (文部省科学研究費による)

* Cf. "The successive transplantation of p-toluyldiamine sarcoma" in this Journal.

116. 移植悪性腫瘍（マウス癌及び肉腫）の同時移植について:

癌肉腫の問題についての実験的研究 梅田眞男, 田中 良 (癌研究所)

On Combined Transplantation of Malignant Tumors (Carcinoma and Sarcoma of Mice): A Contribution to the Problem of Carcino-sarcoma. MASAO UMEDA, MAKOTO TANAKA

所謂癌肉腫の本態については一応 R. Meyer の Composition, Combination, Collision 等の概念からその説明が求められるのであるが, その形態学的分析は「癌腫及び肉腫両要素の組織発生」に関する幾多の根本問題をほらみ難解複雑である。現在保有する可移植性マウス癌腫及び肉腫の同時移植, 即ち人工的衝突悪性腫瘍の方法により, どの程度この問題に寄与し得るかの観点のもとに実験を進めた, 実験に際しては移植腫瘍が自然発生腫瘍, 殊に人体例と比

較出来ぬ生物学上の差のあることを念頭に置き、各株の性質、特徴、二次的变化等を充分考慮に入れ、判定は一応成熟期に行うことを原則とした。(使用マウス 100 匹、判定に供せられたもの 61 匹)

この目的の実験には腫瘍株の選択が必要であることが分った。即ち滝沢系ヒノノ癌と果糖肉腫の組合せでは何れも紡錘形細胞からなり、判定が困難であった。銀線維状態の観察によっても識別不完全な之等腫瘍株の使用は極めて不適当であった。

我々は主として癌研系偶発乳癌(比較的充実性癌巢形成の腺癌)、これに配する肉腫としては滝沢系果糖肉腫及び中原・福岡系肉腫(細長紡錘形細胞性：線維形成分化良好、發育緩徐)を使用した。之等の組合せでは両要素の判定は容易で、且つ肉腫は何れも乳癌の間質と区別が出来、しかも幾分間質細胞に類似した形態学的特徴を示している。

成績：乳癌と果糖肉腫の近接並列移植を行い、之等の衝突部の明確な境界被膜を人工的に破ると肉腫が癌腫中にやや伸出するが境界は明瞭で修飾は殆どない。一定度發育した乳癌の中央部に果糖肉腫を刺入することも成功した(他の株の組合せは壊死を来して不成功)。

乳癌と果糖肉腫の混合同時移植は 78%、乳癌と線維形成性(中原・福岡系)肉腫では 93% の率で癌腫と肉腫の併存發育を認め得た。

組織学的観察：以上の結果から一応癌腫と肉腫が共存する事実を認めた。形態学的には癌腫と肉腫は夫々ばらまかれた場における成長發育、即ち大小の結節性發育又は之等の衝突部の複雑な吻合を呈して併存している。衝突部吻合の局地的観察に際しては夫々の固有間質が問題になる。肉腫における間質は複雑であるが、使用した肉腫株では、血管を主とし、血管内皮は原則として肉腫細胞と区別されて別個に存する。癌腫と肉腫が互に結節状に接する時は夫々固有間質を有し境界明瞭である。しかし同時に複雑な吻合を呈する所も多く見られその局地的分析は次の如くである。

肉腫は發育速度による差こそあれ癌腫に対して間質的位置を占めんとする性質を示す。肉腫の發育が緩徐で癌腫が優勢な時は、癌腫は肉腫の線維束の方向に沿ひ、この間をぬって伸出す。一方肉腫は間質的位置で發育を示すため、癌巢は圧迫され繊細樹枝状、突起状になり、所により更にその尖端がはぐれて肉腫中に点在する。乳癌々巢は元来血管周辺又はこれに密着して形成されることが多いが、之等の際は固有の間質を伴わず、肉腫がその代りに場を占め、血管は乳癌自身から誘導随伴するか又は血管をも伴わず癌腫実質のみがむしろ肉腫中の血管を誘導乃至はこれを求めて伸出すかである。全体としては後者の形成が多い。時には肉腫中の血管に辿りついた癌腫がその血管を独占し更にその成長のため、自らを含む一帯の壊死を招く。逆に肉腫が癌腫の血管を利用することは少い。之等吻合の周辺に壊死が生じ、両者に分布する幹部血管が破壊されると樹枝状繊細な癌巢を含めて肉腫共々徐々に変性に陥る。

未成熟期では癌腫の間質形成が不十分でその分散状態が一見癌肉腫を思わせる像に相遇す

る。しかし詳細に観察すると両要素の識別は依然として可能である。以上の如き像は線維形成性肉腫との組合せにおいて殊に見られる。

肉腫が癌腫より優勢な時は上述の如き繊細緩慢な修飾を呈する暇を与えない。肉腫が積極的に癌腫の間質を侵し、更に癌巢をも併呑する。之等は果糖肉腫との組合せで目立つ。

全体を通じ極く狭い局地に血管の帰属不明、且つ両要素の優劣の分らない嚙合せが見られることがある。一つの血管の相互利用のための誘導と考えられるが、乳癌中に果糖肉腫刺入の例、混合移植初期の例等の血管造成誘導方式に照し、時期的地域的に極度の限度があるように思われ、完全持続の共存共栄の徴は見られな。

結論： 之等を総括すると癌腫と肉腫、両要素の同時的成長の経過は各播種域における成長能の獲得保持に始まり、相互本来の性質の発現と血管の誘導競争の総合結果である。以上の実験例から我々の得た癌肉腫状態ともいう像は

1. 両要素の優劣を競う複雑な嚙合。
2. 両要素が未熟未定着のまま混在している時。
3. 適度の変性による癌巢の分解、癌細胞の分散。

等の範囲に求められる。現在までの段階では一般に癌肉腫と称されるものの中にかかる種々な修飾像が包含される可能性を認め得たことにとどまり、衝突混合悪性腫瘍として癌腫と肉腫が共働自律的に一定型を形成し得るや否やについての解明はなお将来に俟たねばならない。併存部の累代移植による定着株新成の可否に関しては目下追究中である。

117. パラトルイレンジアミン肉腫の累代移植 井坂英彦

Successive Transplantations of p-Toluyldiamine Sarcoma.

HIDEHIKO ISAKA (The Medical Institute of Sasaki Foundation)

The p-toluyldiamine sarcoma*, a transplantable rat tumor experimentally produced with p-toluyldiamine, has been transmitted successively in rats of non pure strain since December, 1950. It is now in 19th generation. In these successive inoculations the following results were obtained.

Transmissibility. The transplantation has been performed by introducing pieces of the tumor into the subcutaneous tissue or the abdominal cavity, occasionally into the both in the same animal.

Transplantation rate of this tumor is so far 77.1% (182 "takes" out of 236 valid inoculations). 78.5% (51/65) in the intraperitoneal transplantation appears somewhat higher than 73.3% (85/116) in the subcutaneous one, while no significant difference between sexes has been observed. In the combined subcutaneous and

* cf. "On the myosarcoma experimentally produced with p-toluyldiamine in the rat." Gann, vol. 42, p. 352, Dec. 1951.

intraperitoneal transplantation the rate is so high as 83.3% (46/55).

In the subcutaneous tissue develops a single solid tumor at the site of inoculation arriving often at the size of hen's or goose's egg, while in the peritoneal cavity usually develop multiple tumors. Increase of ascites, often bloody, which accompanies the latter contain a few free tumor cells.

The tumor bearing animals have come to die without exception. Life days are on an average 37 days in the subcutaneous inoculation, 19 days in the intraperitoneal one and 16 days in the both combined.

Histological findings. By the microscopical examination of the successively inoculated tumors, the following facts were confirmed.

The tumor is principally made up of spindle-shaped cells. Sometimes, they form broad bundles which run in various directions. Among these principal cells, multifarious kinds of tumor cells in shape such as round, elongated and irregular ones are frequently met with. The nuclei of tumor cells are elongated or irregularly ovoid. They vary considerably in size. The nuclei usually contain a prominent nucleolus but occasionally several. Tumor giant cells or huge cells of stellate or spindle shape, with several nuclei of various sizes or with a single particularly large nucleus, are seen here and there. One or more mitoses per high-power field are usually seen. The wide variety of cell type is so remarkable in this tumor. The cytoplasm is stained lightly in general with acid dyes. Some of cells have tapering cytoplasmic processes and are united with the others by them. Some blood-containing sinuses are seen among the tumor cells, being absolutely deprived of endotheliums. They are especially conspicuous in the fascicular part. The characteristics of the tumor cells, above mentioned, have been maintained with fidelity during the successive transmissions.

The stroma is thinner in this tumor generally. It is formed by bundles of very fine, wavy argyrophile fibrils and collagenous fibrils lay among the tumor cells, separating each cell and forming a complex meshed network throughout the tumor. In the intraperitoneal growth which is the most cellular, this network is less prominent. Besides, the fascicular arrangement of tumor cells is not so remarkable in it as in the primary tumor or as in the subcutaneous one.

As to the beginning of growth, the following was observed. In the transplant newly introduced into the host tissue, tumoral tissue cells show necrotic changes in 24 hours after inoculation in almost entire area of it except its periphery, where a few tumor cells containing the giant cell situate in a condition of pyknosis. Though the giant cells degenerate soon thereafter, other tumor cells recover the lively conditions and begin to divide actively there. With the striking proliferation of them in this peripheral area, new tumoral growth usually begins.

The histological findings of the successively inoculated tumors, above enumerated, make me find difficult to distinguish clearly the tumor of the spindle cell sarcoma from a polymorphocellular type.

(文部省科学研究費による)

118. 可移植性動物腫瘍の硬組織内移植について (第1報)

河原三男 (名古屋大学医学部病理学教室)

On the Transplantation of Transplantable Animal Tumors into the Hard Tissues. (1st Report) MITSUO KAWAHARA

可移植性動物腫瘍を硬組織附近に移植して、腫瘍の発育に対するこれらの組織の態度についての研究は既に数多く行われ、その用いられた可移植性腫瘍の種類も甚しく多数にのぼり、一般的硬組織における腫瘍発育に対する態度は既に詳細に亘って観察されて、人体腫瘍の場合とも良く比較検討されている。しかるになお、未だ一定の所見に到達してはいない点があり、骨その他の硬組織は腫瘍発育に対して強く抵抗するとも、或は初期に崩壊に至るともいわれている。

私は種々なる硬組織の配合によって形成され、又粘膜、腺組織等々を多数に配置されている鼻腔の附近、口蓋等の組織を選んで、家鶏肉腫及び吉田肉腫を各々その固有動物に移植し、移植後各時期を追って、これらの部分における硬組織の腫瘍増殖に対する態度について検索を試みた。

家鶏肉腫を用いた実験は 30 例、吉田肉腫を用いた実験は 30 例であり、各々移植 3 日より最長 12 日に至る間を逐日的に撲殺して各々その組織学的検索の材料とした。

家鶏肉腫移植にありては、3 日目頃より移植部の膨隆をきたし、中央は壊死しつつ漸次発育して、巨大な球状の腫瘍を作り、3 週目前後に至って斃れた。

吉田肉腫の白鼠鼻腔附近への移植にありては、4~5 日目頃より移植部膨隆をきたし、爾後早急に増大して、完全に保護飼育を継続すれば、14~16 日目頃迄存命する。しかし或る期間の後に吸収を起して、初期膨隆時より却って縮小した例もあった。かかる移植部位を選ぶ時には、皮下に移植せる場合におけるよりも移植後の発育が比較的遅く、吉田肉腫の如き腹水形成の腫瘍でも、鼻腔内に移植した場合は鼻腔内におけるよりも、却って組織を侵害する事が高度に観察された。

私はこれらの動物を悉く組織学的に検索したのであるが、家鶏にありては、粘肉腫を形成し、鼻腔附近の組織内に浸潤性に増殖し、時には多少は繊維性となる傾向を示した例もあり、大体において粘液化が強く、好酸球の発現は多く、淋巴球は私の例では僅少であった、本肉腫組織の増殖せる場合の周囲の骨組織は吸収されて細くなり、表面は粗糙となっている。殊に骨膜組織が破壊された場合においては最も高度な崩壊を来す。骨の破壊に当っては窩状吸収及び Halisterese, Volkmann 氏管形成の所見等を見、一般に骨脆弱の組織像を示し、この間に腫瘍は盛んに侵入する。破骨細胞を認めた例はなかった。

軟骨は比較的良く保存されていて、骨と同様な変化を示さず、腫瘍組織の中央に埋没され

ていてもなお、殆んど正常構造を保っていた。

吉田肉腫においては、鼻腔内において円形の腫瘍細胞は甚しく増殖を示すも、組織内には僅少で、従って、骨その他の組織に対しては、初期には比較的变化を示さず、後期に至って浸蝕が進加する。骨破壊の状態は一般に骨の中が減少し、表面は粗糙となっている例や、或は碎片となって腫瘍組織の裡に点々と破片を認めるもの、極めて不正形を示して、しかも骨組織の裡に淡明藍のあらわれているものがあり、又骨組織の内に血管新生のある例をも認めた。

しかし最も多いのは、表面が粗糙となって、窩状吸収の状態を呈し、その内に円形腫瘍細胞が侵入する所見であって、この場合にも、破骨細胞を証明する事は殆んど出来なかった。

私の例では造骨細胞が増殖した例は認められなかった。一般に骨膜が正常に保たれている場合には、腫瘍細胞が、それを取り囲んでいても、骨組織内に侵入せず、唯単に骨組織を萎縮退行せしめるのみである。軟骨は、家鶏肉腫の場合と同様に骨におけるよりも、破壊度が少ない。粘膜組織に対しては、上皮細胞の受動的な退行変性と腺組織の破壊像を認めた。

次に歯牙においては、前述の骨組織における所見が漸次増大して歯牙に及び、私の例では歯根端部より腫瘍細胞は髓組織内に侵入して、内部より破壊され、遂には象牙質の遊離に至っている例を認めた。しかし歯牙の全周囲より浸蝕して、壊死を来した例は認めなかった。

以上吉田肉腫移植によって得た腫瘍及びその周囲には特に好酸球の浸潤を認めず、且つ他の白血球も多くは出現していない。

上述の、家鶏肉腫と吉田肉腫の鼻腔附近への移植所見を總括すると、両者共に、骨、軟骨、歯牙に対する態度には類似性を認める点があるが、しかし家鶏肉腫では、炎性細胞とみられる好酸球の遊出が認めらるのに、吉田肉腫の例においては、多少の多核白血球は認められても、著明ではない、しかして吉田肉腫の特徴たる腹水形成は鼻腔内移植においても多少、鼻腔内に遊離して増殖する性状を現わしていたが、しかし組織内浸潤の性状は高度に発揮され、却ってその方を好適とするように感ぜられた。骨は骨膜が破壊されない限りは、両系腫瘍の場合共に比較的永く保たれているが、一度骨の周囲の結締組織が破壊せられると、その部より腫瘍細胞は著明に侵入増殖して、骨組織を窩状吸収に陥らしめ、*Halisterese*、骨組織内血管の新生等を呈して浸蝕が著明となる。家鶏肉腫においては、*Halisterese* を著明に見る例が多い。以上の如くして骨脆弱状となって遂には殆んど、骨の形態を認めないようにもなるが、破骨細胞は両腫瘍系統共に殆んど認め得られなかった。

軟骨は骨に比較すると終り迄よく抵抗しているが、これもまた遂には萎縮消失する。軟骨内への浸蝕の状態は骨におけるが如き窩状崩壊を認めない。歯牙においては、歯根部、歯髓内に侵入し、破壊に陥らしめる。

以上の如く骨組織はその周囲にある結締組織が健全であった場合には、浸蝕によく耐えるが、一度破壊されると急に吸収崩壊の運命をたどる。それに比して軟骨は良く耐える。

私は以上の如く、骨、軟骨が腫瘍に対する異った態度を有するを見たので、参考として、家鶏の孵化5日～7日に至る鶏胚を乳剤となして成鶏の皮下に移植して、120日～150日を経過せしめて、移植細胞の生存と抵抗、或はその細胞の増殖のありやなしを観察せんとして、移植部の組織学的検索を施したが、骨、軟骨は共に他の分化の進んだ組織より良く移植に耐え、或る程度の軟骨細胞は増殖さえ示すが著明ではなく、扁平上皮は時に移植時のまきにあつて、角化を示す場合もあるがこれまた高度ではない。骨と軟骨とを比較すると、軟骨は骨に比して永く移植されたままに残っている。この所見をもって腫瘍組織に対する硬組織の抵抗と比較する事は勿論出来ないが、骨、軟骨組織が抵抗上他と異っている事は一応の注目を払う要があろう。

(文部省科学研究費による)

119. 家鶏肉腫の異種族鳥類移植 (第三回報告) 大島福造, 伊藤嗣郎,

印牧富士乃武, 都築正志 (名古屋大学医学部病理学教室)

On the Heterologous Implantation of Chicken Sarcoma. (3rd Report)

FUKUZO OSHIMA, SHIRO ITO, FUJINOBU KANEMAKI,
MASASHI TSUZUKI

家鶏肉腫の異種族鳥類への移植問題は既に数年前から種々に論ぜられ、私共は鳥類のすべてを家鶏肉腫の最もよく移植し得る鳥類と、ある程度まで移植し得る鳥類、及び全く移植し得ない鳥類の三種類に分ち、各々夫々の組織像に関しても報告し來つたが、これらはすべて粘液肉腫形成の立場から観察したのであつて、腫瘍を形成し得ないものをすべて陰性として取扱つたが、家鶏肉腫は腫瘍形式をとつた炎、炎形式をとつた腫瘍たるの見解からして、これを検討する時には、ただ腫瘍としての粘液肉腫を形式するのみならず、時には炎形式が殊に強くあらわれて、細胞増生乃至これが腫瘍性態度をとる事が、あなたがちすべての鳥類において行われるのではなくして、時にはただ炎形式のみが強く発現するのを本質とする鳥類もあり得ることは、首肯もされよう。Virus が主として炎、しかも特異な向組織に対する形式の炎を構成するを思ふ時には一層その感がある。私共はかかる見地から家鶏肉腫の異種族鳥類移植に対して再検討を施した。

家鶏肉腫を家鶏の皮下へ移植した私共の実験は9回、61例で、そのうち間隔10～14日の後家鶏へ再移植した5回、33例、さらに5世代を累加せしめた2回、25例の実験であつて、各々その間に家鶏の皮下へ返還移植を施した37例からなる。家鶏体内へ家鶏肉腫を移植する時には、毎當粘液肉腫の発育は陰性であるが、移植部を数日後家鶏の皮下へ返還移植し、或は該移植家鶏の肺臓、肝臓等々の組織片を家鶏の皮下へ移植する時には、私共の実験では36.0% (実験25例中、9例陽性) に、粘液肉腫を形成せしめているから、家鶏肉腫の

Virus は殆んど消滅することなく、腫瘍発生能力を有しつつ、家鶏体内にも彌蔓分布されている事は明らかであり、その経過日数は私共の実験範囲内では、尠くとも1ヶ月以内は確実である。又かかる家鶏に各種の異物（木炭片、海綿片、燈心片）を挿入し、或は骨折を形成せしめても、その部に、同様条件下にある家鶏におけるが如くには、粘液肉腫を形成せしめる事は出来ない。しかし後述する様に骨折治癒の遅延、炎性変化発現等の対照例より増強するのは、ある程度認められる。

家鶏肉腫組織片を家鶏の皮下に移植する時においては、殆んど常に数日間肉腫組織片をそのまま認め得て、移植片の周囲に強い炎性変化を発現せしめるが、紡錘形細胞は強くは増殖せしめ得ない。10日以上経過の例にあっては、殆んど移植片を認め得ずして、一種の内芽組織によって置き換えられ、好酸球の多量を有する結締組織増殖が主体であるが、常に淋巴球の浸潤とそれの濾胞様集積を多量に認め、家鶏肉腫の移植不良の場合における所見と殆んど同様像を示し、時には淋巴球の甚しく大きな集団を作って、筋組織内にも及ぶ。かくして長時間、私共の実験例では1ヶ月以上、このままの状態とどまって、全く消失するには至らない。私共はかかる状態に至った移植局所を、さらに家鶏の皮下と、家鶏の皮下へ再移植を行ったが、家鶏にあっては、粘液肉腫を形成し、家鶏の場合においては、再び同様の淋巴球の集団を作ったものと、淋巴球、好酸球を混える結締組織増殖を呈した例とがある。同様に四世代を累加する度に、同様の像を得たが、終には殆んど移植局所に変化を認め得ないようになった。かかる世代のものを家鶏へ移植しても、再び粘液肉腫を作り得なかった。

即ち家鶏に対しては、粘液肉腫の主成分としての紡錘形細胞を、家鶏におけるが如くには増殖せしめ得なかったが、一種の肉芽性炎の形式をとって好酸球、淋巴球、結締組織形成細胞をして反応性に局所に増加せしめ得て、しかもそのうちに家鶏肉腫 Virus を有していた事は、家鶏の皮下への返還移植によって証明し得た。又私共前述した3回の22例の実験例に移植部以外に異物（木炭片、海綿片、燈心片）を皮下へ挿入し、又翼骨折を形成せしめて観察したが、非移植家鶏の対照実験におけるより、異物周囲の内芽組織形成が著明であり、骨折部の組織膨大強く、好酸球、結締組織の増殖が多く、骨折の治癒が対照例におけるより甚しく遅延した。家鶏への当該部組織の皮下移植では27.3%（実験22例中、6例陽性）粘液肉腫を形成した。以上の家鶏を通した家鶏肉腫 Virus は、家鶏へ移植する時においては、粘液肉腫を形成して、その組織成分並びに生物学的性状に変異を認めなかった。

家鶏肉腫の家鶏以外の鳥類への移植に当っては、家鶏同様に、初代には粘液肉腫を形成するものがあるが、漸次反応形式が増強されて、主成分たる紡錘形細胞の増殖が不良となり、淋巴球の浸潤、濾胞様集積の増強を来すことは、既に私共が数回に亘って報告した処であるが、この事実をただ単に腫瘍組織の形成が不可能であり、これを所謂異種動物移植の成績として取扱って来たが、家鶏肉腫の組織は、腫瘍性細胞増殖のある一方、Virus 性炎に相当する可き炎

性反応が加味されていると見る立場から観察する時には、この異種族鳥類に移植して得た一種の肉芽組織は、同じく **Virus** によった特異な組織の発現反応であって、単に移植を不可能たらしめているものではないとも思考される。累代加を観察した今回の家鳩への移植実験及びその組織像の特異性をみても、あながちこれを否定し去ることは出来ないのではなからうか。家鳩にあっては紡錘形細胞をして増殖し粘液化を形成せしめる一方、好酸球その他の反応性変化を認め得るが、家鳩以外の鳥類にあっては、炎症反応形式が強く発現して、紡錘形細胞の増殖を喚起するに至らないのであって、両者共にただ形式の差があるのみであるとも思考される、異種族鳥類移植の場合に往々脾臓の腫大、脾髄の増生、好酸球の増多を認めるのもまたこれを証し、これらの変化は適当した移植動物たる家鳩においては認められないのも、対象とすることが出来よう。私共が家鴨に家鶏肉腫組織片を長時間試食せしめた実験の際においても、肝臓に特異性に多量の好酸球、大単核球が発現し、結締組織増生、肝細胞の増生を認めたが、これまた家鴨に対する特有な家鶏肉腫 **Virus** による炎症形式の強度の発現であって、家鶏肉腫 **Virus** は、家鳩に対しては腫瘍性組織が主態となって特殊な病変を形成し、家鳩以外の鳥類においては一種の炎症変化を主として発現せしめる刺戟形式をとるのであって、敢て直ちに異種族鳥類が家鶏肉腫の移植発育に対して陰性であるからとして、家鶏肉腫 **Virus** の感受性の成立の可、不可を決定する事は早計であり、反応形式をかえて現れる種族の差であり、ただ腫瘍形式においては反応せしめ得ないと称す可きであらう。(文部省科学研究費による)

120. 家鶏肉腫の各種臓器内移植による組織の反應 千葉胤孝

(名古屋大学医学部病理学教室)

On the Reaction by Transplantation of Chicken Sarcoma Tissue into Several Organs. TANETAKA CHIBA

私は昨年度の本学会において新らしく移植し得た家鶏肉腫系統(名大千葉系)の生物学的性状について報告し、本腫瘍はウィールス性腫瘍としての特徴を有することを述べたが、この肉腫系統は現在 40 世代を累ねて増々旺盛な発育を示している。私は既に昨年度の本学会で本系統肉腫の臓器内移植によっても、皮下移植の場合と全く同様の粘液肉腫を形成する事を実験し述べたが、今回は各種臓器内に同一材料の同一量を接種することによる腫瘍の形成と周囲反応を組織学的に検索した。

実験に使用した家鶏肉腫は名大千葉系第 26 世代並に第 38 世代の発育の極めて旺盛なる材料を選んで、その肉腫の一片を剔出し、生理的食塩水乳剤として、その濾液の 0.5 cc を健康なる家鳩 10 例に腹壁を開いて各々肝臓、脾臓、腎臓、脾臓、肺臓、睪丸等の組織内に注入して、13 日後、14 日後、15 日後に屠殺して該臓器内の腫瘍形成の程度を検し、肝臓には実験 10

例中6例、腎臓では2例中2例、脾臓では6例中6例、肺臓では5例中4例、睪丸では2例中2例、脾臓では10例中3例に腫瘍を形成しているのを認めた。肉眼的には肝臓においては注入部並に形成せる腫瘍に近接して出血があり、腫瘍は大豆大、小豆大、米粒大、灰白色を呈し、周囲組織とは明らかに区割せられている。又注入部の肝臓の被膜に米粒大の透明なる肉腫を形成したものがあるが、かかる例では肝臓内にも侵入増殖を見る。脾臓では接種した部分に硬く灰白色の腫瘍が脾組織内に形成されて、脾組織の一部が腫瘍内に遺存する程度にまでも発育し、或は脾の表面に球状の米粒大の透明なる腫瘍を形成した例もある。脾臓に接種せる例では脾全体に亘って増殖して大きな粘液腫様の塊をなすものもみられる。腎臓ではいずれも接種部位に小豆大結節状をなす。肺臓では肋膜面より接種した例にあっては肋膜面には特に著変を作らないが、接種部はやや硬く肺組織内に灰白色の肉腫を形成する。又腹壁を開き、内臓面から接種した例では表面にやや不正形の透明な米粒大の結節が集合して形成され、集まって肺組織内に楔状に存在する。睪丸内接種例にあっては接種側はやや大きくなり、米粒大或は小豆大の肉腫をそのうちに形成し、境界は明瞭である。脾臓においては被膜下に小豆大の肉腫を形成し所々に出血を見る例と脾臓内に小豆大の腫瘍を形成し、周囲の組織と明らかな境を有する例及び接種部に大きな出血竈を作って、この周囲に米粒大の結節を作る例等があるが、いずれも脾臓の腫大を認めた例はない。

臓器内移植によって得た腫瘍の組織所見はいずれも皮下移植の場合と同様であって、紡錘形細胞を主体とするが、これに好酸球と単球を交える。臓器内に移植した腫瘍は、一般に粘液形成の傾向が強く、好酸球や単球は少いが、時には紡錘形細胞の多数が比較的密に増殖して、粘液形成の少い場合もある。脾臓内移植例にあっては、これらの他に浸潤性の増殖を示す例がある。腫瘍と近接せる臓器の固有組織にはリン巴球の集団が形成され、時に比較的広くリン巴球の浸潤と好酸球の浸潤を見る。

肝臓においても時には腫瘍に接して軽くリン巴球の集団と、それにリン巴球浸潤を認め、又好酸球の浸潤が認められる。肝組織は圧迫萎縮に陥る。又第161例にあっては腫瘍が肝表面に形成され、被膜を破り、肝細胞は破壊せられ、ここに多数の好酸球の浸潤と共に単球、黄褐色の色素顆粒を見、第157例では腫瘍は大きな結節状をなすが、肝細胞はやや腫大し、この索間に明らかに紡錘形細胞の増殖を認め、時にリン巴球の集団も形成されるが、他の肝臓組織とは明らかに区割せられている。肺臓においても肺組織を圧迫し、肺胞は萎小する。比較的好酸球は少い。弾力繊維の増加の傾向はない。脾臓においては腫瘍は圧排性に増殖して脾組織は一部この内にうずめられ、腺細胞は一般に萎縮する。ラ氏島においては特殊性の変化を見ない、この圧排性に増殖する例にあっては、組織に近接する部にリン巴球の集団と浸潤がみとめられる。睪丸に作られた腫瘍は圧排性に増殖し、周囲の細精管内或は間質には黄褐色色素顆粒が存在している。これらの顆粒は鉄反応が陽性である。腎臓における腫瘍もまた圧排性に増殖する。この腫瘍に

接する部分では、間質に時に淋巴球が存在し、少し許りの紡錘形細胞が存在する。

脾臓においては腫瘍はよく発育しているが、これと近接する組織内には特に認むべき変化はなく、濾胞は萎小が強く、少し許りの好酸球を認める程度である。肉腫形成の陰性例にあっても一般に萎小し、特に認むべき変化はないが、やや好酸球の増加する例、網状織の増加を見る例があり、淋巴濾胞は腫大しない。

結言：腫瘍の臓器内移植に伴う周囲組織の反応として、若干の淋巴球浸潤、時に好酸球の浸潤を見る場合があるが、これらと腫瘍組織の中に発現する好酸球との間には、同一意義を有するか否かは明らかでない。皮下移植の例における、発育が不良の場合には、淋巴球の浸潤を伴う例が多々あるが、臓器内移植によっても時に同一現象が認められる。脾臓は静脈内接種では、比較的腫瘍の形成が不良な臓器なのであるが、直接臓器内接種を行うと特異な反応を示さずして、よく移植し得ることが出来る。これらの事実は発育する増殖期にあたって元来もっている組織の抵抗の如何や、抗体発現の場所の如何に関係するのではなからうか。

文獻 1. 大島福造：家鶏肉腫の病理，日病誌 41 卷，癌 昭 26 年。2. 千葉胤孝：新しく得たる可移植性家鶏肉腫系統について，癌 昭 26 年，名古屋医学会誌 62 卷 2 号，昭 26 年。

(本研究の一部は文部省科学研究費の援助による)

121. 吉田肉腫細胞のグリコーゲンとその意義 高橋康之助

(名古屋大学医学部病理学教室)

The Glycogen and Its Significance of Yoshida Sarcoma Cells.

KOUNOSUKE TAKAHASHI

吉田肉腫細胞内におけるグリコーゲンについて吉田(1949)は「グリコーゲンの存在も染色的には殆んど証明しえない。」と述べ、滝川等(1951)は若い細胞には存在しないが老熟せる細胞には陽性であると報告した、私はこれらの報告に追加すべき知見を得たのでここに報告する。

吉田肉腫腹水を 0.1 cc 白鼠腹腔内に移植し、移植後時間を追って腹水を採取し、塗抹標本をつくり、過沃度酸シッフ染色によりグリコーゲン(以下「グ」と略す)の染色を行った。

移植後 2 時間にして肉腫細胞内に「グ」顆粒は発現し、個体により多少の差異はあるが、4～6 時間後にはすべての肉腫細胞に「グ」顆粒を著明に認め得るに至る。しかし移植後 12～48 時間後には殆んどすべての細胞から「グ」顆粒は消失する。この頃から第一期に入る訳である。第二期に入ると少数のものに「グ」顆粒が現れ始め、「グ」顆粒を有する肉腫細胞は多少増加する。現在迄の染色においてこの「グ」程著明なる動搖消長を示すものは見られない。

私はこの「グ」顆粒に関して検討を加えた。私は移植当初の肉腫細胞に「グ」顆粒が発現し始め、これが消失する迄の時期を仮りに「グ」発現期と呼ぶ、「グ」顆粒の消失し始める頃即ち「グ」発現期の終り頃には多くの細胞に分裂像がみられてくる。分裂中の細胞には「グ」顆

粒を有するものも、存在しないものもあり、「グ」顆粒を有する分裂細胞においては、その前、中、後、終期のいずれの時期においても「グ」顆粒が存在し、且「グ」顆粒のない場合と、その分裂状態は殆んど差異が認められない。これらの事実によると「グ」顆粒の存在が細胞の分裂に対して殆んど影響がないとも考えられる。分裂が盛んになり肉腫細胞が増加するに従い「グ」顆粒は消失し、細胞は小形となる。これは「グ」顆粒消失のためというよりは、分裂が相續いて繰り返されるためと考えた方がよからう。

更に肉腫細胞を移植後経過を追ってメチル緑ピロニン染色、アルカリ、酸性フォスファターゼ染色による銀沈着、ナヂ反応等を行ったが、これらの態度は「グ」の発現態度と並行するような所見は認められない。若し「グ」顆粒の発現が細胞死の兆候であるとするならば「グ」発現期又はその直後に変性壊死に陥つた細胞が相当数存在しなければならぬ筈であるが、かかる像は認められない。以上の諸事実から移植された殆んどすべての肉腫細胞が「グ」の蓄積を来し、その全部の細胞が「グ」を消失しつつ分裂増殖に参加するとも無理はなからう。

「グ」が殆んど皆無の時期又は少数の肉腫細胞に「グ」を認める末期のいずれの腹水を移植しても「グ」顆粒が細胞内に多数発現して全く同じ経過をとる。又「グ」の存在しない時期の腹腔内にリンゲル液に葡萄糖を 0.5% 加えた液を 0.2 cc 注入しても、「グ」の発現を来す。一方「グ」発現最盛期の腹水を移植しても、「グ」顆粒に著明な増加は見られない。これらの事実は「グ」生成の反応系即ち「グリコーゲン \rightleftharpoons 葡萄糖 \rightleftharpoons 磷酸」の逆反応の起る場合を考えるならば説明出来る。又吉田肉腫移植陰性例及びマウスの腹腔内に移植した場合にも、著明な「グ」顆粒の発現を来した後には消失する。又滝川等 (1951) は X 線及びウレタン等の処置の後、「グ」の発現を報告している。これらの事実は外見上「グ」発現が細胞死の兆候のようにも考えられるが、上記反応系を考え合せるならば、必ずしも細胞死の兆候であると考えする必要はない。但し処置の程度が強すぎるならば、「グ」の生成も起らず、細胞は間もなく死滅する。従て蓄積された「グ」は分解され、それをエネルギー源として盛んな分裂が起るものと考えられる。

「グ」の細胞分布を観察すると、塗沫乾燥固定において細胞の辺縁部に多く且辺縁部に行くに従い顆粒は大となり、核の部分には殆んどないか少数散在する程度である。しかるに塗沫したものが乾燥しない間にカルノフ固定した時には細胞全体一様に核の上の細胞質にも微細顆粒状の「グ」がみられ、上記の如き像は得られない。又塗沫標本が薄い程「グ」顆粒は辺縁部に多く且大となる。これは乾燥の際核の上の細胞質中の「グ」顆粒が辺縁部に移動し、時に融合するためと考えられる。故に塗沫標本が厚い時は乾燥の際の細胞の扁平化が弱いため、「グ」顆粒の移動が少いので、核の上の部分にも「グ」顆粒が散在する像が得られる。又塗沫標本が薄くても核の陥入部が上になつて固定された細胞では、その陥入部に「グ」顆粒が残されている像を屢々見る事が出来る。吉田肉腫腹水を凝固せしめてそれをカルノフ固定をすると、固定液の侵入方向に顆粒が押しやられ、又遠心力を働かせて、「グ」顆粒を一側に沈澱させる事が出

来る。斯くの如き移動がみられるという事は、「グ」が溶けた状態で存在しているのではなく、元来顆粒状で、細胞液とは異質的なものである証左ともいえよう。且つ乾燥固定だけでアルコール固定をしなくとも、全く同様顆粒状に染色される事も、元来顆粒状を呈して細胞内に存在しているという事実の裏付けともなり得ようか。

滝川等 (1951) は過沃度酸シッフ染色により唾液反応陰性の酸性多糖類の存在を報告している。第二期の頃に「グ」の無い肉腫細胞の核陥入部近くの細胞質に弱くそまる不鮮明な顆粒が観察される。但し必ずしも観察出来るとはかぎらない。唾液反応陰性であるが1時間以上消化していると消失する傾向がある。これは一見位置的に初期のアズール顆粒と似ている外、発現時期及び僅かの条件により染色されなかったり、染色されたりするという点等は、アズール顆粒と酷似するが、これはアズール顆粒の末期の像の様に散乱した像がみられぬ許りでなく、この顆粒は寧ろ常に凝集しているので、アズール顆粒とは別のものと考えた方がよからう。

肉腫細胞の核は多くの核染色色素に対して染色性が弱い。併しこれにリボスクレアーゼ (ミノファーゲン) を作用させた後は、チオニンの染色性が非常に強くなる。これはリボスクレアーゼの作用というより、蛋白分解酵素と考えられるので、この核の染色性は蛋白質のために染色が阻止されていると考えられよう。

122. 吉田肉腫の多核細胞について 佐藤春郎, 熱海 明

On the Multinucleate Cells in the Yoshida Sarcoma HARUO SATO,

AKIRA ATSUMI (Department of Pathology, Tohoku University, Sendai)

On the genesis and significance of multinucleate cells in various tissues disputes have been made for a long time. We observed their genesis under the phase-microscope and in smear preparations. Multinucleate cells have sometimes many nuclei, for instance, the Langhans's giant cells. But in the Yoshida sarcoma binucleate and trinucleate cells are the majority among the multinucleate cells, though those of more nuclei are not very rare. Their genesis is as follows:

A) **Genesis of binucleate cells.** i) By phasemicroscopic observations we surely recognized in 5 cases the production of binucleate cells by cytosomic re-fusion of once separated 2 daughter cells (Diagram 1).

ii) Similarly, we actually observed in 2 cases their production by interruption of cytosomic division in telophase (Diagram 2).

iii) Although we could not surely recognize the production of binucleate cells by nuclear amitosis under the phasemicroscope, we often met with figures of direct nuclear division in smear preparations (Diagram 3).

iv) As shown in Diagram 4, in smear preparations we may recognize a figure that a cell in tripolar division seems to be just dividing into 2 cell-bodies in spite of its complete karyokinesis into 3.

B) **Genesis of trinucleate cells.** i) By phasemicroscopic observations we could truly recognize in one case the trinucleate cell formation by nuclear amitosis (Diagram 5). Moreover, in smear preparations we often met with amitotic figures of nucleus which seemed to be dividing into 3

ii) As indicated in Diagram 6, we believe the possibility of trinucleate cell production when a cell in the course of tripolar division accompanies no cytokinesis in spite of complete karyokinesis into 3.

C) **Genesis of cells having more than 4 nuclei.** i) These cells will be produced by the disperision of chromosomes and their re-fusion into more than 4 groups in prophase or in metaphase.

ii) A cell in the course of more than 4 polar division may become a multinucleate cell when it has a complete karyokinesis, but has no cytokinesis.

D) **A large group of cells which somewhat resembles a multinucleate cell.** Very rarely an abnormally giant group of cells which somewhat resembles a multinucleate cell is produced by cytosomic fusion of degenerated cells in which tumor cells or macrophages may be involved.

On the mitosis of each nucleus of multinucleate cells. Each nucleus of binucleate or rarely trinucleate cells is seen sometimes undergoing mitosis. The prophase is overwhelmingly often found and accurate figures of metaphase, anaphase and telophase are scarcely recognized.

In our above phasemicroscopic observations we could never confirm that the binucleate cells produced by re-fusion were divided once more in two cells. Neither have we observed, in smear preparations, any figure of cytosomic division of binucleate cells. Moreover, multinucleate cells may hardly multiply by mitosis of their each nucleus. In addition, they increase in the later stages of the tumor growth. Therefore, it may be safe to say that they have rather a regressive significance and that they are produced by abnormal cell division.

(文部省科学研究費による)

Diagram 1 Binucleate cell formation by re-fusion of once completely separated daughter cells.

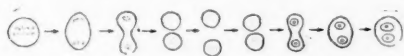


Diagram 3 By nuclear amitosis.



Diagram 5 Trinucleate cell formation by nuclear amitosis.



Diagram 2 By interruption of cytosomic division.

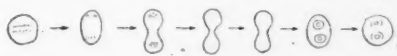


Diagram 4 By dividing into 2 cell-bodies in tripolar division.

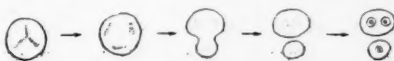
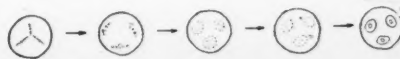


Diagram 6 By tripolar division without cell-body division.



123. ラッテ腹水肉腫における腫瘍細胞の分裂に関する生体観察

牧野佐二郎, 中原 皓

Observations on Cell Division in Living Tumor Cells of Ascites-Sarcomas of Rats. SAJIRO MAKINO, HIROSHI NAKAHARA

(Zoological Institute, Hokkaido University, Sapporo)

The process of the division in living cancer cells, through from interphase to telophase in the same cells, was traced with a phase-contrast microscope, in both Yoshida sarcoma and MTK-I sarcoma. For observation, a small amount of the tumor ascites was dropped on a cover-slip applying no medium. The cover-slip was inverted over a hollow-slide and sealed with liquid paraffin. The temperature was kept at 26°, 30° and 35°C with an electric warmer. The successive mitotic stages were recorded in serial photomicrographs taken at adequate intervals with the aid of a Leitz-Mikas.

The mitotic events were continuously observed from interphase to telophase, directing special attention to the change and movement of chromosomes and the behavior of the spindle, in order to consider the mechanisms involved and distinguish between events particular to cancer cells and those common to normal cells. The duration of each mitotic phase was measured through the course of the division of the same cells, from prophase to metaphase. The duration of each phase decreases as the temperature rises. At the constant temperature, the duration of the mitotic phases is longer in the cell of a large dimension than in that of a small one.

Table 1. Time relations in mitotic division.

	Temp.	Diameter of cell	Pro.	Meta.	Ana.	Telo.	Total
MTK-I "	30°C	15 μ	12min.	62min.	5min.	25min.	104min.
	35°C	13	15	54	4	18	91
Yoshida sarcoma	30°C	15—16	20	80	5	50	155
	35°C	"	14	31	4	21	70

(文部省科学研究費による)

124. 吉田肉腫細胞の有糸分裂完了に要する時間, 計算値と実測値

佐藤春郎, 熱海 明, 佐藤 博, 中村久也

Time Necessary for the Completion of a Mitosis in the Yoshida Sarcoma Cell (Mathematically Estimated Value and Actually Measured Value).

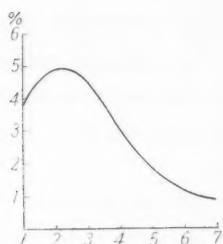
HARUO SATO, AKIRA ATSUMI, HIROSCI SATOH, KYUYA NAKAMURA

(Department of Pathology, Tohoku University, Sendai)

In smear preparations of the Yoshida sarcoma we find abundant mitotic figures, the maximum rate of them to total tumor cells being 5 to 6%. We attempted to know the time necessary for the completion of a mitosis and the mitosis cycle. At first, Atsumi estimated them mathematically. Afterwards we measured mitosis time actually by phasemicroscopic observations.

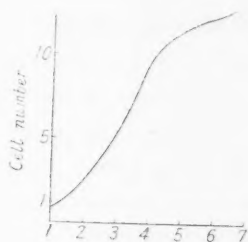
Mathematical Estimation. 1) At every 24 hours after the transplantation the number of mitotic figures in 5000 cells in smear preparations of the tumor ascites was calculated. This was continued until the death of tumor animals (5 cases). As results it was found that the percentage of mitosis begins to increase after the transplantation and arrives as indicated in Fig. 1 at the maximum on the 3rd or 4th day and then it continues decreasing.

Fig. 1. Change of Percentage of Appearance of Mitosis after the Transplantation.



Days after the transplantation.

Fig. 2. Change of the Number of Tumor Cells in 10⁻³mm Ascites after the Transplantation.



Days after the transplantation.


2) According to the method of blood cell calculation, the number of tumor cells in 1mm³ tumor ascites was counted every day after the transplantation until the death of tumor animals (5 cases). The results are indicated in Table 1 and Fig 2. The actual number of tumor cells in the ascites increases remarkably in early stages and the increasing almost stops at later stages.

3) It was confirmed that the percentage of mitosis to the total tumor cells is almost constant during one day (at least in the daytime).

According to the results mentioned above the following approximate expres-

Table 1. Mathematically Estimated Time of Mitosis and Mitosis Cycle

Animals	Tumor cell number on the			The percentage of mitosis on the			Mitosis time between the		Mitosis cycle between the	
	2nd day	3rd day	4th day	2nd day	3rd day	4th day	2nd and 3rd day	3rd and 4th day	2nd and 3rd day	3rd and 4th day
No. 4032	280 × 10 ³		1672 × 10 ³	% 5.15		% 2.74		62.4'		16 ^h 30'
4033	17.3 × 10 ³	80.5 × 10 ³	403 × 10 ³	5.60	3.45	3.10	46'	34'	10 ^h 50'	10 ^h 21'
4034		121 × 10 ³	338 × 10 ³		4.15	3.30		57'		17 ^h 54'
4101	51.3 × 10 ³	166 × 10 ³	351 × 10 ³	5.75	4.30	4.20	60.9'	74.4'	14 ^h 10'	22 ^h 12'
4102	105 × 10 ³	225 × 10 ³		7.55	5.60		120'		2 ^h 50'	

Remarks:  These data were unemployed on account of bleeding in the ascites or the smear preparations being badly stained.

sion may be allowed: $Q \approx P \left(1 + \frac{A+B}{2} \right)^{\frac{24}{m}}$ In actual calculation we think it is better to employ the data in early stages (2nd to 4th day after the transplantation). Then P is the number of tumor cells in 1 mm³ ascites on the 2nd or 3rd or 4th day after the transplantation. $\frac{A+B}{2}$ is the average percentage of mitosis between the 2nd and the 3rd day or between the 3rd and the 4th day. m indicates the average time of mitosis. The meaning of this expression is that P tumor cells will increase approximately to Q by increasing at the rate of $\frac{A+B}{2}\%$ every m during 24 hours.

The estimated values of m are indicated in Table 2. The arithmetical average value of m is 65 minutes.

The mitosis cycle was estimated as follows: $Q \approx P \times 2^{\frac{24}{m+p}}$ In this approximate expression p is a resting period of nucleus, that is, a time that a daughter cell just constructed by mitosis requires to grow and then begin to multiply by mitosis. Then m+p is a time length of a mitosis cycle. Estimated values of m+p are shown in Table 2. The arithmetical average value of m+p is about 16 hours.

Actual Measuring of the Mitosis Time. A droplet of tumor ascites of relatively early stage of tumor growth was put on a thin glass and lightly covered with a coverglass. All sides of the coverglass were sealed with melted paraffin and then the progress of mitosis was observed under the phasemicroscope placed in a box kept at about 37°C.

Table 2. Actually Measured Time of Each Phase of Mitosis

Phase Cells	Prophase	Metaphase	Anaphase	Telophase	Total
A ₁	5' + x ₁	7'30''	9'10''	14'50''	36'30'' + x ₁
A ₂				23'	
B ₁		1' + y ₁	1'30''	38'30''	
B ₂		11' + y ₂	2'	21'	
B ₃		12' + y ₃	11'	24'	
B ₄	6' + x ₂	9'	3'	31'	49' + x ₂
B ₅	6'30'' + x ₃	7'	2'	34'	49'30'' + x ₃
C ₁				26'35'' + w ₁	
C ₂				33'30'' + w ₂	
C ₃				22' + w ₃	
C ₄				42'30'' + w ₄	
C ₅			6' + z ₁	50'10''	
C ₆		11'30'' + y ₄	1'30''	32'	
C ₇		8'30'' + y ₅	4'30''	48'30''	
C ₈	8'30'' + x ₄	4'30''	3'	31'	45' + x ₄
C ₉	16' + x ₅	4'30''	2'20''	32'10''	55' + x ₅

Remarks: A_n: Cases of attempted division. B_n: Cases of re-fusion of once separated daughter cells. C_n: Cases remained divided. x_n: Unmeasured time from the beginning of the prophase to the moment when the observation was started. y_n: Unmeasured time of metaphase. z_n: Unmeasured time of anaphase. w_n: Unmeasured time of telophase

Table 3. The Percentage of Appearance of Each Phase of Mitosis in Smear Preparations

Phases		Prophase	Metaphase	Anaphase	Telophase
Animals					
No.	4003	22.94%	27.28%	3.84%	45.94%
	4006	24.15	27.66	11.07	37.12
	4007	27.43	29.02	5.07	39.48
	4008	25.50	24.70	7.00	42.60
	4014	26.70	27.70	7.00	38.90
	4101	26.66	23.15	3.51	46.68
	4102	26.23	23.57	6.10	44.10
Average Values		25.66	26.15	6.23	41.96

It was impossible to catch the moment when a resting nucleus entered the prophase: However, we could actually measure in 5 cases complete courses of mitosis from a moment during prophase to the finish of telophase. Measured times were 36.5, 45, 49, 49.5 and 55 minutes respectively, the average being 47 minutes. Therefore, the time necessary for the completion of a mitosis may be presented as $47+x_0$: x_0 means the unmeasured time from the very beginning of the prophase to the moment when the observation was started. As is seen from comparison of Tables 2 and 3, the percentage of the 4 phases of mitosis in smear preparations corresponds to the time which each phase needs for its completion, i.e., the longer a phase continues the oftener we meet with it in smear preparations. In this relation the prophase is one which is passed through in a relatively short time. Therefore, x_0 may not be estimated very large. It may be safe to say that the mitosis completes its entire course within about an hour.

(文部省科学研究費による)

125. 吉田肉腫におけるゴルヂー装置の研究, 特に腹水について

安田龍夫, 天野順夫 (大阪大学第二病理学教室)

Studies on the Golgi Apparatus of Yoshida Sarcoma especially on Ascites.

TATSUO YASUDA, YORIO AMANO

1898年に Golgi が神経細胞において、初めて内網装置を認めて以来、殆んど凡ての細胞において、証明されているが、その意義はなお明らかではない。併し細胞の機能亢進時には、内網装置がその大きさを増すことは、一般に認められている。

吉田肉腫におけるゴルヂー装置についても、既に報告されているが、未だ闡明にされるには至っていない。

実験方法： 体重 70~140 g の白鼠 22 匹を用いて、吉田肉腫の腹水 0.1~0.2 cc を腹腔内に注入し、その腹水塗抹標本を、Ramon Cajal 氏法、及び Da Faub 氏法を用いて、銀染を行った。

所見： 初期においては、顆粒状に現はれることが多く核に近く、殊に核の切れ目に二三集合して見られることが、多い様に思われる。亦、核の上にも時に少数見出されるものもある。又、彌蔓性に現われるものもある。
















中期においては、顆粒状、連鎖状のものが見られ、アズールロゼツテの出現様式とよく似た様なものもあるが、これは稀でやはり原形質内で、集合している様な感じのものが見られることが多い。併し辺縁部に見られるのは少い。

末期においては、顆粒状のものが彌蔓性に現はれているのが多い様に思われる。又塊状をなしているものもある。分裂を起しているものは、染色体の位置に存する様で、連鎖状に現はれ

る感じがする。また、移植後、日を経るに従って、大きく濃く現われる様である。

考按： 早期におけるゴルヂー装置の所見は、単球のそれと非常によく似ている様に思う。又中期より末期に入るに従って、彌蔓性に現われるものが多くなり、中性赤やヤーマス緑の出現様式とは異なるものが多い様に思はれる。

なお、分裂像におけるゴルヂー装置については、今後更に検索して報告したい。

吉田肉腫細胞のゴルヂー装置				
目 数	所 見			
1~2				
3~4				
5~7				
8~11				

126. 家鶏肉腫の細胞について (第Ⅱ報) 横山千里

(名古屋大学医学部病理学教室)

On the Cells of Chickensarcoma. CHISATO YOKOYAMA

家鶏肉腫の塗抹標本及び組織切片を作り、その夫々において Oxydase 反応並びに Alkaline Phosphatase 反応を試み、肉腫細胞内における、それらの有無、分布と存在位置について、顕微組織化学的の観察を試みた。

観察の結果及び考按：Oxydase 反応の実施に際しては、新潟医大病理教室小島氏の Oxydase 反応の改良法を参照した。

先づ肉腫組織の塗抹標本を作り、すばやく空気乾燥し、Formalin 蒸気及び Formalin-Methanol で、いずれも 5 分間固定した。両者の固定法によって、両者間にさして成績に差を認めなかった。次で塗抹載物ガラス上に 1% α -Naphthol と 1% Dimethylparaphenylenediamin 水溶液を同量混じた濾過液を、約 2 分間作用せしめた。かくして Oxydase 反応を行って、そのまき永久標本にしたが、Oxydase 顆粒の存在の細胞内外の位置の分別が困難であったので、0.5% Pyronin で後染色をした。検鏡するに周辺部においては、微細な顆粒状として肉腫細胞の中に青変顆粒が核の両側に、或は一側性に認められ、壊死部に於ては、同様顆粒状に見られるも、短紡錘形の細胞には割合に円形を呈する大きな青変滴状物が認められた。この青変せる滴状物については、日本病理学会々誌第 7 年勝沼教授の「Oxydase の研究」によれば、Oxydase 反応を行うに際し、脂肪球が二次的に染色せられることのあるを記述せられているが、私の認めている青変球も、脂肪であると凡そ推定される。試みに Sudan III による染色を行つたが果して紡錘形細胞の中には黄赤、褐色顆粒及び滴状物を有し、腫瘍の周辺部より壊死部に近い処の細胞の方が、Sudan III 可染物質の量が多く滴状をなしているのが多い様に思はれた。次に Formalin 固定による肉腫組織の周辺部、中心部及び壊死部の夫々を凍結切片となし、塗抹標本の場合と同様に Oxydase 反応を行ったが肉腫細胞の殆んど総てに青色顆粒が多数認められた。核を残して原形質全体に、或は僅かながらも顆粒が染色された。又或る部では塗抹標本に見る如くの脂肪球と推定される大きな球状物も認められたが、壊死部へ行くにつれて増している様に思われた。次に辺縁部を中心部及び壊死部との関係を見るに、家鶏肉腫組織の辺縁部においては大体数において肉腫細胞が多く、中心部、壊死部へと行くにつれ少くなっているのを普通とするが、青変顆粒もそれに比例して全体的の量に増減がある。即ち壊死部と言えども肉腫細胞の認められる所には、青変顆粒は辺縁部と同様に出るが、上述の如くこれ等青変顆粒中の或るものは脂肪球も混在していると言はねばならない。即ち Sudan III 染色によれば辺縁部においては微細顆粒状として壊死部及びその周囲では顆粒又は滴状物として相当量の黄赤色顆粒が存在している。なお、M.100 NaCN を組織切片の辺縁部と壊死部に作用させた後、Oxydase 反応を試みるに、両者共青変顆粒は、なかなか消失しないが、1 時間作用させると、辺縁部では顆粒が薄く、ぼんやりしてくるが、壊死部では未だに顆粒は判然としているが、全体的の量は少くなる。更に 5 時間にて同様の所見であったので、この時において、その両者に Sudan III による染色を行へば、前者の無構造な青変部、壊死部の顆粒は、いずれも黄赤色に染色せられた。次に Oxydase 反応の二試薬を混じて、既に自己酸化により Indophenolblau の合成せられた青色液を作用させて見るに、肉腫細胞内には青変顆粒は認められなく、沈澱物の附著があるのみであった。Alkaline Phosphatase 反応につい

ては、家鶏肉腫の發育旺盛と思われる 辺縁部の新鮮な組織片及びその部の塗抹標本を作り、Formalin, Aceton, Alkohol 等によって固定し Gomori 氏法、高松氏法を施行して Phosphatase 反応の有無を観察し下記の結果を得た、

組織切片による Alkaline Phosphatase			塗抹標本による Alkaline Phosphatase		
固定法及び切片の種類	Phosphatase の有無		固 定 法	Phosphatase の有無	
Formalin 固定	24時間固定の凍結切片	+	未 固 定	+	
	2日間以上固定の凍結切片	±	Formalin 蒸気固定	+	
	Paraffin (52°C) 包埋切片	—	Alkohol 固定	—	
	Celloidin 切片	—	Aceton 固定	—	
Aceton 固定	Celloidin 切片	—	Formalin-Alkohol 固定	—	
Aceton-Alkohol 固定	Celloidin 切片	—			

結語：以上の如く家鶏肉腫細胞には、緩徐ながらも NaCN の作用によって、青変顆粒が減少していることや、既に Indophenolblau 合成による青色液を作用させた場合、肉腫細胞内に顆粒を見ない所よりして、Cytochrome C の存在による Oxydase 反応陽性顆粒が存在すると共に、Sudan III 染色によって、辺縁部、壊死部のいづれにおいても、相当量の脂肪顆粒及び滴状物の共存していることが推察された。又 Alkaline Phosphatase については、塗抹標本にて、未固定、Formalin 蒸気固定、Alkohol 等々種々の固定法を試みるに、多少の差はあるが、紡錘形細胞の原形質は黄褐色を呈しており、組織切片においては Formalin 固定の凍結切片において、Phosphatase 反応の陽性を認めることが出来た。

(文部省科学研究費による)

127. 癌の統計的観察 (第2報) 西本 実, 寺下極治, 吉川 猛

(大阪大学微生物病研究所附属病院)

Statistical Observation on Cancer Patient MINORU NISHIMOTO, NARAZI TERASHITA, TAKESHI YOSHIKAWA

私共は昭和21年4月より昭和27年1月に至る間に、当病院の外來、入院で接触した癌患者1377例と、その中で比較的詳細に家族歴、既往病歴を調査し得た692例の記録を根拠として癌の統計的観察を企て次の如き小括を得た。

1) 遺伝関係について (第1表及び第2表) 親子の間における遺伝関係は同一臓器間遺伝 4.8%, 同系臓器間遺伝 1.4%, 準系及び近接臓器間遺伝 2.0%, 計 8.2% であるが、癌患者の両親何れかが罹癌者であったものは 16.2%, 同一家系三親統内の罹癌者 28.0%, 癌家系は 23.4% であった。即ち所謂異所的遺伝を含めてその範囲を拡大すれば、家族的或は家系的素因とい

第 1 表 親子の間における発癌遺伝頻度

発癌臓器	総数	同一臓器に発癌	同系臓器に発癌	近接臓器に発癌	総計
子宮	183	17	0	0	17
舌	87	2	1	4	7
上顎	85	0	1	0	1
乳腺	66	3	0	0	3
胃	66	8	2	1	11
喉頭	53	0	1	1	2
食道	35	2	3	1	6
直腸	23	0	1	3	4
皮膚	21	1	0	0	1
頸部	9	0	0	0	0
耳下腺	16	0	0	0	0
口蓋	7	0	1	1	2
肝臓	7	0	0	0	0
膀胱	2	0	0	1	1
甲状腺	2	0	0	0	0
その他	29	0	0	2	2
計	692	33	10	14	57

第 2 表 癌患者家族における発癌頻度及び家系頻度

発癌臓器	総数	祖父母	父	母	兄妹	伯父母	子	計	頻度	有癌家系	家系頻度
子宮	183	10	16	21	8	5	0	60	32.8%	51	27.9%
舌	87	0	6	4	3	3	0	16	18.4	16	18.4
上顎	85	1	3	3	1	4	0	12	13.9	10	11.6
乳腺	66	1	6	5	1	1	1	15	22.7	13	19.7
胃	66	1	7	4	2	3	0	22	33.3	17	25.7
喉頭	53	2	2	4	5	1	0	14	26.4	12	22.6
食道	35	2	4	1	1	8	0	16	45.7	9	25.7
直腸	23	0	0	3	2	1	0	6	26.0	5	21.7
皮膚	21	0	5	3	1	1	1	11	52.4	10	47.6
耳下腺	16	0	0	2	0	0	0	2	12.5	2	12.5
頸部	9	0	0	1	0	0	0	1	11.1	1	11.1
口蓋	7	0	3	3	0	0	0	6	85.7	5	71.4

発癌臓器	総数	祖父母	父	母	兄妹	伯父母	子	計	頻度	有癌家系	家系頻度
その他	40	1	2	4	4	2	0	13	32.5	11	27.5
計	692	18	54	58	28	34	2	194	28.0	132	23.4

うものは相当濃厚に存在する様に思われる。しかもこの関係は口蓋、直腸、食道、胃、子宮等の臓器に可成り著明である。又家族的素因濃厚と思われる 97 例の発癌平均年齢は 47 歳であり他の 595 例の平均 58 歳に比して余りにも差のある事を知り得た、即ちこれのみを以てすれば橋家族の発癌素因は少々早期に発現する傾向にあり、高年齢者において生ずる癌腫にはかかる家族的素因が比較的稀薄であるといひ得よう。

2) 所謂前癌変化について (第 3 表略) 主要臓器の癌についてその既往症との関係を調査して第 3 表を得たが、舌癌における高度の齲歯、歯列不整、義歯金冠の長期損傷、胃癌における慢性胃炎 (俗にいう胃弱を含めて)、皮膚癌における慢性濕疹、殊にそのレントゲン線治療後の発癌には相当濃厚な関係が存在する。しかし子宮癌に対する子宮内膜炎、膣部白斑、乳癌に対する慢性乳腺炎、胃癌に対する胃潰瘍、喉頭癌に対する乳嘴腫等には著明な影響が見られない。私共をして興味を抱かしむるものは癌と結核との関係であり、従来の幾多の報告は可成り著明な負の相関関係を示し、相対的に癌と結核は異った体質に生ずる事を述べているが、私共は特に乳癌患者中結核性疾患のもとに長期の療養生活を送りし多数例に遭遇した (21.2%)、我が国における結核患者数が諸外国に比して圧倒的高率なる事実と併せ考え、今後の観察に依つて何等かの結論を得たいと思う。

第 4 表 分娩との関係

発癌臓器	総数	経産婦数	未産婦数	未産婦頻度	平均分娩数
子宮	183	167	16	8.7%	4.6
乳腺	66	52	14	21.2	3.9
上顎	23	22	—	4.3	4.4
舌	14	10	4	18.6	3.1
胃	12	10	2	16.7	5.4
皮膚	9	9	0		4.9
直腸	9	6	3	33.3	2.3
食道	8	7	1	12.5	4.0
外陰部	5	1	4	80.0	1.0
甲状腺	5	4	1	20.0	1.5
膀胱	3	3	0		4.7
その他	16	15	1	6.3	3.1
計	353	306	47	13.3%	4.6

3) 分娩との関係 (第4表) 子宮癌は経産婦に、乳癌は比較的未産婦或は分娩回数僅少なる者に好発するという従来の報告と全く一致する所ではあったが、外陰部癌、直腸癌、舌癌、甲状腺癌において未産婦頻度が著しく高率、分娩回数また著しく僅少であり、上顎癌、胃癌、膀胱癌、皮膚癌がこれと反対の現象を呈した。

4) 好発年齢及び癌臓器別頻度 (第5, 6, 7表略) 頻度は年齢の進むと共に増加するという癌の一般法則はまた凡ゆる場合に適用せられるが、性別に依る差異も相当顕著であり、男子のみの統計では 36.6% が 51 歳より 60 歳迄、更に 68% が 46 歳より 65 歳の間に発癌し、女子のみの統計では 34.2% が 41 歳より 50 歳迄、更に 65% が 41 歳より 55 歳の間に発生し、その間に略々 10 年の差異を見る。特に子宮癌においては 70% 以上が 36 歳より 55 歳の間に、乳癌においては 59% が 36 歳より 50 歳の間に発生し、その発癌平均年齢は夫々 46 歳、43 歳である。外陰部癌と共にかかる生殖系或は関連ある臓器の癌腫が、男性の癌腫に比して著しく早期に発生する事は、女性の性的活動能力が男性のそれに比して著しく早期に減退する現象と併せ考え、内分泌殊に性ホルモンの影響する所誠に大なるを思はしめる。臓器別頻度は教室或は診療科目の相違に依って夫々特徴付けられる所であるから、その比較には大した意義を認めない故詳細は表に譲る。

子宮癌 28.1%, 上顎癌 10.7%, 乳癌 10.2%, 胃癌 9.4%, 舌癌 9.0%, 喉頭癌 7.9%, 食道癌 6.1%, 皮膚癌 4.2%, 直腸癌 2.8%, ……

5) 自覚症状を訴えてより診療を受ける迄の期間 (第8表略) 平均して最短2ヶ月、最長

第9表 性との関係

病名	総数	♂		♀	
		例	%	例	%
乳癌	140	0		140	100
上顎癌	147	99	67	48	33
胃癌	129	93	72	36	28
舌癌	124	88	71	36	29
喉頭癌	109	101	93	8	7
食道癌	84	71	85	13	15
皮膚癌	58	38	66	20	34
直腸癌	38	21	55	17	45
口蓋癌	16	16	100	0	
耳下腺癌	12	11	92	1	8
甲状腺癌	9	0		9	100
肝臓癌	9	8	89	1	11
扁桃腺癌	7	7	100	0	

32 ヶ月、平均 4.5 ヶ月であり、これは一に自覚症状の軽重に因る。

6) 発癌臓器と性との関係 (第 9 表) 口蓋癌、扁桃腺癌 (共に 100%), 喉頭癌 (93%), 耳下腺癌 (92%), 肝臓癌 (89%), 食道癌 (85%) は男子において圧倒的多数を占め、乳癌 (100%), 甲状腺癌 (100%), 生殖器癌 (96.7%) が女子において絶対的多数を示している。癌のあるものが何故男子に、或は女子に好発するかは発癌の原因が不明である限り早急に解明され得べくもないが、女子において生殖器系或は関連臓器に好発し、且つ甲状腺癌もバセドウ氏病が女子に頻発する事実と併せ、内分泌が腫瘍と密接な関係にある事を如実に示すものと考えられる。

7) 左右部位的関係 (第 10 表) 第 10 表に掲げた如く舌癌 (80%), 乳癌 (67%), 上顎癌 (60%) は左側に、転移に依る頸部癌 (65%) は右側に好発している。

第 10 表 左右部位的関係

病名	総数	R		L	
		例数	%	例数	%
乳癌	140	47	33	93	67
上顎癌	147	58	40	89	60
舌癌	129	25	20	104	80
転移頸部癌	34	22	65	12	35

128. 悪性腫瘍の治療に関する研究 小山善之, 武正勇造

(国立東京第一病院内科)

Clinical Studies on the Treatment of Malignant Growth.

YOSHIYUKI KOYAMA, YUZO TAKEMASA

ナイトロジェンスタダード (HN2) 治療を行った悪性腫瘍の症例は 11 例で肺癌 5 例、胃癌 3 例、乳癌、縦隔嚢腫瘍、及び慢性淋巴性白血病各 1 例である。HN2 は 1 回量 5mg で隔日 4 回反覆注射して (全量 20mg) 1 クールとした。11 例中 7 例で明に有効で淋巴腺縮小、疼痛、咳嗽、咯痰、腹水等の減少、全身状態の改善を見た。癌性胸膜炎を伴った肺癌の例では HN2 5mg を胸腔内に注入せるに第 3 回目前後より咳嗽の減少、食慾亢進、全身状態の改善、胸水溜溜速度の著明な遅延を見た。副作用は食慾不振、悪心が多く次で悪寒、発熱、嘔吐等が見られた。

HN2 注射後の白血球数減少は遅れて生れし 1~3 週後に最高度となった。白血球の減少と悪性腫瘍に対する治療効果は平行するといわれるが我々の例でも減少率 80% 以上の 2 例では明かな効果を認めた。核酸代謝産物としての尿中尿酸排泄量は注射後に増加し 2~18 日平均 9 日で最高値を示し最終回注射後多くは 10~14 日で前に復帰した。

マスタードオキシサイド (N.M.O.) 治療を行った症例は 3 例で末期の急性淋巴性白血病、胃

痛、肺病各1例である。マスタードオキシサイドは1回量 50 mg で連続5日間使用して(全量 250 mg) 1クールとした。この3例では見るべき効果なく、副作用としては熱感、顔面を初め全身のしびれ感、頭痛、眩暈、倦怠、嘔気、嘔吐等であった。白血球数減少は肺病の例では著明でなかったが他の2例で見られた。尿中尿酸排泄量は胃痛、肺病で著変なく、急性淋毒性白血病では明らかな増加が見られた。

129. Nitrogen mustard N-oxide (Nitromin) の実験的研究 (第I報)

田坂定孝, 富塚八十一, 志賀重知, 大御恒久, 風戸 豊, 新田実男, 土屋 豊,

大谷 彰, 内山 貢, 玉置 勉 (千葉大学医学部田坂内科教室)

Experimental Studies on Nitrogen-mustard N-oxide. SADATAKA TASAKA, YASOICHI TOMIZUKA, SHIGETOMO SHIKAMA, TSUNEHISA OMI, YUTAKA KAZATO, JITSUO NITTA, YUTAKA TSUCHIYA, AKIRA OTANI, MITSUGI UCHIYAMA, TSUTOMU TAMAKI

著者等は既に臨牀的或いは実験的に悪性腫瘍に対して各種 Nitrogen mustard を投与し、その治療効果並に作用機転、副作用等について報告しているが、今回は主として Nitrogen mustard N oxide (以下 MBAO) を廿日鼠果糖肉腫(滝沢系)に投与し、その影響を肉眼的乃至細胞学的、組織学的に観察したのでその一部を報告する。

実験方法: 体重 10~15 gr の健常廿日鼠に肉腫を移植し、移植後日数別、薬物種別、投与量別の差異を、腫瘍の大きさ並に生存日数、穿刺による細胞像、組織像等につき比較観察すると共に、他方試験管内における各種濃度別 MBAO の作用をギームザ染色及 Feulgen 反応に依り、又 Tri-phenyl tetrad chlorid (以下 T.P.T) 液を用いて観察した。体温については別に内山が報告する。(1) 移植後日数別、移植後 3, 5, 9 日目よりそれぞれ Tris (β -Chloroethyl-amine (以下 Tris) 及び MBAO を投与し、腫瘍の発育抑制に対する効果並に生存日数の関係を観察するに、3 及び 5 日より投与した例は 9 日の例に比し発育抑制効果は顕著にして且生存日数は延長した。(2) 薬物種別 Tris 及び MBAO を比較したが Tris 群は投与後次第に一般状態悪化し、開始後 4~7 日にて全例死亡したが、MBAO 群は一般状態殆ど犯かされず 25~34 日の生存日数を示し、対照に比し延長している。穿刺細胞像は Tris, MBAO 共に腫瘍細胞にはその染色性の変化を認め、原形質並核に空胞変性、核の濃縮破壊、核分裂像の抑制等を示し、一部壊死物質を混在し、Tris は MBAO よりその程度が強い。(3) 投与量別 Tris は一回 0.01 mg 及び 0.005 mg. MBAO は 0.1 mg 及び 0.05 mg をそれぞれ皮下及び腫瘍内に 4 回 4 日連続投与した。Tris は 0.005 mg では腫瘍の発育に対し軽度の抑制効果を示したが、次第に衰弱し、7 日で全例死亡し、0.01 mg では相当の抑制効果を示すが 4 日で全例死亡した。MBAO は 0.05 mg では 3 日位から腫瘍の発育は軽度に抑制され、投与中

止後 2~4 日以後より抑制効果は判然としない。0.1 mg では前者より抑制効果は顕著であり特に腫瘍内注入例では縮少する例が多く、一般に中止後 7~10 日位は対照に比し発育が抑制されている。

2. 剖検所見：(1) 肉眼的所見 皮下投与例の内腫の大きさは対照に比し一般に小さく且壊死部が多い。腫瘍内注入例では前者より更に縮少が著明で、壊死は注入部に相当して最も高度におこり、該部は暗赤色を呈する。(2) 組織学的所見 腫瘍細胞は注入部に相当して壊死に陥り、該部の毛細管拡張と炎症性細胞の浸潤が著明であり、壊死部の腫瘍細胞は核消失し、一様にエオジンで淡染する。しかして次第に炎症性細胞浸潤著明となり壊死細胞は減少し、更にその周辺部の腫瘍組織は一般に粗となり線維細胞の軽度の増殖を残し或は石灰沈着を来す。

3. TPT 反応：TPT 液による悪性腫瘍診断法を用い、MBAO 使用による肉腫細胞の態度を観察するに使用前は反応する細胞多く且色は濃橙赤乃至橙紅色を呈するが使用後は反応する細胞減少し、色は薄くなる。

4. 墨粒貪喰能：予め微量、中等量及び大量の MBAO でそれぞれ処置した肉腫内に墨粒を注入し 2 時間後より穿刺により観察するに、対照と同様肉腫細胞に貪喰能はみとめられない。

5. 試験管内実験：① 予め 37°C に温めたリンゲル氏液に MBAO を各種濃度に加え、これに腫瘍細胞を混和し、5 分後より塗抹標本を作り 24 時間後まで細胞の変化を観察した。(1) 0.005 mg 及び 0.01 mg では 15~30 分より又 0.05 及び 0.1 mg では 5~10 分後より更に大量では 5 分後より腫瘍細胞の原形質に萎縮を来し、一部の細胞の核は著しく膨化し、原形質内をみたしている。0.5 mg では 15 分、0.01 mg では 25 分後に一部の細胞は空胞変性に陥り、又 0.5 mg では 60 分後に原形質の萎縮著明で、核染色質は顆粒状或は彌蔓性に染まるをみとめ、2 時間後には核及び原形質の染色性が略々同様となり、両者の区別が困難となるが、特に好塩基性腫瘍細胞に著明である。一般に各濃度共好酸性腫瘍細胞は核が膨化するもの多く、好塩基性腫瘍細胞は核、原形質共に萎縮するもの多し、又時間の経過と一致して形態的変化の度を強め且腫瘍細胞は著明に減少する。(2) Feulgen 反応 本反応を用いて Desoxy-ribo 核酸 (以下 DNA) の状態を観察するに、一般に MBAO により腫瘍細胞内 DNA は呈色反応の程度が弱まり、その構造は (1) と同様に時間の経過と共に粗大顆粒状或は彌蔓性に呈する様になり、核染色質の変化と殆んど一致している。

総括：以上を総括すれば、MBAO はその毒性 Tris に比して遙かに少いが、腫瘍細胞に及ぼす破壊変性像は Tris より弱い。又 MBAO 投与前後における TPT 反応の程度を比較するに、投与後は、投与前に比し、呈色反応の程度は弱くなる。又試験管内において腫瘍細胞に対する MBAO の作用をみるに、体内注入の場合と同様に形態的变化を見た。又核酸は形態的に変化を来し、且呈色反応の程度は弱くなる。

附 議

井坂英彦：私も滝沢教授より果糖肉腫，ヒノン癌等を戴き同様な実験をした。

これらの腫瘍は移植当初陽性的のようにみえても後に自然治癒を起す動物があるので，移植後1週間位おいて成長のよいものを選び実験に供した。この自然治癒は移植時ペニシリンを用いても防げぬから単純な感染ではない。

これらの腫瘍動物（皮下移植）の平均寿命は約20日であるが，移植する株の状態その他により寿命日数の中は極めて広い。故に薬物を与えた腫瘍動物の寿命は上の数字と比較することにより効果の判定（生命の延長）は出来ない。常に同一の株より移植された対照動物と比較している。

同時に同一の株より移植された動物で，腫瘍の大きさも大体同様なものを用い数多くの対照動物を用いて検すべきと思う。

志鎌重知：私の場合，今まで200匹以上に移植しておりますが，全てに陽性であり，且つ自然治癒例は経験しておりません。従って移植後1週間以内でも使用して差支えない。同一株より累代移植をしたものについての実験である。腫瘍に対する治療効果の判定は，複雑な諸因子を含むので，可及的同一条件のものにつき実験した成績について報告してある。

130. Nitrogen mustard を使用した肺臓癌の6例 宮嶋碩次

(癌研附属病院内科)

6 Cases of Pulmonary Cancer, Treated with Nitrogen-mustard.

SEKIZI MIYAZIMA

本院が昭和21年9月に再建されてから昨26年10月までに当科に入院加療された肺臓癌の患者は10例であったが，その中 Nitrogen mustard (Methyl-bis-(β -chloroethyl)-amine hydrochloride) (N.M. と略す) を使用したのは6例（男5，女1）であった。

第1例 (U.C. 53歳 ♀) は昭和21年より咳嗽現われ，時々血痰があった。同25年5月肺腫瘍を疑われ，10月気管枝鏡にて肺臓癌の診断を受けた。同月25日入院，爾来先づ N.M. 5mg 宛7回注射をうけ，次でレ線照射を3200r うけた。N.M. で治療中は腫瘍の増大を認めたが，レ線照射を始めてより次第に縮小し22日目には入院時よりも縮小した。咳嗽，血痰は軽くなったが完全には止らなかった。全経過5年5ヶ月健。

第2例 (T.G. 68歳 ♂) 昭和26年1月より手足しびれ感，関節痛，時々胸痛があった。6月より咳嗽，喀痰，嗄声が現われ，7月より胸痛増加，血痰を見た。入院来 N.M. により4回（後に1回追加）治療をうけたが嗄声は略々快くなり，疼痛も稍々軽くなった。退院後2ヶ月と20日で死亡した。全経過11ヶ月。

第3例 (Y.A. 53歳 ♂) は昭和25年7月より3ヶ月咳嗽血痰あり，26年2月より増悪，瘦削が現われた。体動時呼吸促迫あり。5月より血痰頻繁となり，6月末肺臓癌と診断された。入院以来レ線照射と N.M. を略々併施し，N.M. 15mg レ線照射1200r 完了後はレ線照射のみ1800r つづけたが肺壊疽の症状が現われたため中止した。その後次第に肺壊疽の症状まじ瘦削衰弱著明に加わり入院78日目に死亡した。全経過1年3ヶ月。

第4例 (N.T. 62歳 ♂) は昭和26年3月より嗄声、4月始より咳嗽、4月末より倦怠感、発熱 38.7°C 、爾来微熱つづき胸痛現われた。5月中旬血痰、呼吸促迫あり肺臓痛の診断をうけた。6中旬右鎖骨上窩淋巴腺の腫脹に気づいた。7月 N.M. 3mg の注射をうけ悪寒戦慄を以て 39.2°C 発熱、呼吸困難、嘔吐がつづいた。その頃より嚥下障碍が現われた。入院後レ線照射 200r 実施するに発熱 38.3°C 、呼吸困難、咳嗽増し爾来それ等の発作反復来且つ漸次増悪した。依て N.M. 5mg を3回実施したが上記諸症候に対して効果なく入院19日目呼吸困難の中に死亡した。全経過約4ヶ月。

第5例 (Z.J. 63歳 ♂) 昭和24年9月眩暈息切あり同年11月より顔がむくむ様になった。同25年8月レ線写真にて右肺上葉に陰影を見出され、9月肺臓痛の診断の下に当院に入院。レ線照射17回 (3400r) 後陰影縮小したがその後 N.M. 5mg をレ線照射と並行的に実施6回に及んだ。腫瘍陰影の縮小は急速になった様に思われたが、肺全野に撒種の状が認められた。主訴の輕快は余り著明とはいえなかった。退院後4ヶ月呼吸困難の為死亡した。全経過1年6ヶ月。

第6例 (K.T. 62歳 ♂) 昭和26年3月全身倦怠感、5月中旬より右背部痛、8月初レ線写真、9月肺臓痛を疑われ来院した。経過中疼痛は次第に増悪し、熱も 38°C を屢々越えた。入院後 N.M. 2.5mg より始め漸増 5mg に至り持続した。N.M. 15mg 終了後レ線照射を併施した。疼痛は次第に減少、レ線照射 4000r N.M. 42.3mg 完了時は殆どこれを見ず。併し全身浮腫が現われ次第に増加、貧血も高度となった。退院後26日目、衰弱の為死亡した。全経過10ヶ月。

総括：以上6例において、その主症候は胸背部痛、咳嗽、血痰、呼吸困難乃至促迫、発熱、嗄声、嚥下障碍、浮腫等多種多様であったが、レ線照射と N.M. によりそれらの主訴の多くは多数例において輕快乃至略々消失した。殊に胸背部の疼痛に対しては顕著な効果があった。これ等は X 線照射のみを実施した対照例 (T.S. 62歳 ♂) よりは著明に思われた。併しそれと共に浮腫貧血の増加も見られた。レ線写真上明かに腫瘍の縮小が見られたのは第1、第5例の2例であったが、対照例に比べて特に著明とはいえなかった。N.M. の副作用と認むべきものは殆どこれを見なかった。

血液像の変化として白血球減少を見たのは第1、2、3、6の4例で、他は明瞭でなかったがこれは合併症の為かも知れない。淋巴球の減少は5例に著明にみられた。なお大単核球の増加3例、桿状核白血球の増加5例であった。貧血が増したのは5例であった。

131. 所謂 XA_2 物質 (N.M.O.) を以て治療した淋巴性細網肉腫

の一剖検例 村上和充, 橋本典秋, 田代正道 (熊本大学医学部寄生虫病学教室)

A Dissected Case of Lymphosarcomatosis Treated by XA_2 . KAZUNORI

MURAKAMI, NORIAKI HASHIMOTO, MASAMICHI TASHIRO

42 歳の男子, 家族歴及び既往歴には特記す可きものはない。骨髄は中等度で生来強健であった。

臨状経過の概要 死亡前5ヶ月頃, 右耳後部の発赤腫脹及び圧痛を発見。当初医療により一時自覚症状軽減せるも, 約3ヶ月経過後再び該部の腫脹の増加, 皮膚の症状赤紫色隆起, 及び顔面に浮腫を伴つて来た。同時に体の各部淋巴腺の腫脹に気付いた。このため, Nitrogen-mustard を投与せる所, 第3日目より浮腫の軽減及び上記頸部新生物は著明に著色を減じて来た。且つまた一般状態も好転したが, 第10日目より再び頸部腫脹, 顔面浮腫の増加, 各部淋巴腺の腫脹, 及び一般状態の悪化を来した。故に XA_2 (N.M.O.) 1 日量 50 r を連日投与した。即ち, 投与後第2日目より浮腫の減退, 6日目より皮膚着色, 顔面浮腫著しく減じ, 頸部新生物及び各部淋巴腺は縮小軟化の像が見られた。しかし一般状態は好転せず, 第11日目より食思減退著しく, 貧血増加し, 白血球数 1450 となりしたため本剤の投与を中止した。かくして, 顔面浮腫は全く消失し, 右頸部腫瘍浸潤は部分的に認めるが軟化の像著しく, 皮膚は淡赤色となり, 腋窩, 鼠蹊部淋巴腺は著しく縮小せるも, 高度の羸瘦と全身衰弱のため, 発病後約5ヶ月にして死亡した。投与せる XA_2 (N.M.O.) は総量 600 r であった。臨床的諸検査の結果は, 1) 血清梅毒反応陰性, 2) 血沈 1 時間 7, 25 時間の 25, 平均 9.75, 3) 血液像は著しい淋巴球減少を示す, 4) 尿に異常所見を見ず。

試験的切除組織の所見 淋巴腺被膜は稍々肥厚して被膜の所々に後述する様な種類の細胞浸潤が見られる。淋巴腺実質は固有の構造を有しない全く均等な構造を示している。即ち極く少量の結合織を伴う毛細管が点々存在し, その間は全く無秩序に排列する細胞を以て充塞している。この標本では特に出血巣, 壊死巣は見られない。淋巴腺の主な構成細胞は, 極く僅かの原形質を認めるか又は殆んど裸核に等しいもので, 核は円形又は類円形, 時に不正円形を呈し, クロマチンに富み核構造は余り明かでない。大きさは淋巴球より稍々大又は数倍に達するもので, これ等の細胞は, その極めて多い率に, 原形質内にヘモジデリン様色素の沈着が認められる。細胞の異形性, 即ち, 大小形態核の染色度の相違は極めて強く認められるが, 核分裂像は余り著しくない。多核巨細胞の出現も少ない。格子状繊維染色を施せば, 繊細な格子状纖維網が細胞を繞り, 大体何れの視野においても殆んど平等に存在している。膠原繊維の細胞間侵入は余り著しくない。以上の所見より本症は淋巴性細網肉腫と診断されたものである。

剖検所見の概要 頸部新生物は右頸部を中心として頰部, 鎖胸骨関節に及ぶ広範な部位を占

め、皮膚と密に癒着し、部分的に頸部リンパ腺の腫脹癒合せるものと考えられる。著しく硬く不規則に走る結合索ありて、中には小指頭大の灰白黄色乾酪様の脆い組織を混在している。これ等は全体として塊状をなし硬く、特に大きな血管の分布、出血、色素沈着等はない。腋窩部は左右共頸部新生物の小さく且つ灰白黄色軟部の少いものである。右鎖骨上窩、頸部新生物の最下端に位し、拇指頭大、孤立せるリンパ腺の腫大せる如き新生物で弾力性軟、結合織に乏しい。後腹膜部にも同様に腫大せるリンパ腺がある。胸腺部及び鼠蹊部リンパ腺は独立孤在で癒着せず、断面は淡紅色半透明で殆んど正常のリンパ腺の構造を示す。これ等は何れも組織的には淋巴性細網肉腫の組織像を認め、各リンパ腺も部分的に腫瘍組織の混在するのを見るが、その中心部は明かに変性、壊死の像が望まれる。且つ、結合織の増加も著しい。主要臓器の変化を要約すれば、心筋の褐色素沈着、血管周囲結合織の軽度の水腫、肺の剝離性肺炎及びカタル性肺炎、肝の褐色素沈着及びグリソン氏鞘結合織の増殖、クーパー氏細胞の増殖、肝細胞の軽度の解離を認める他は、殆んど正常の所見である。腎に極めて軽度の洞独立変性、細尿管上皮の脱落、糸球体の硝子様化、石灰沈着。脳、睪丸における褐色素沈着。胸腺は既に脂肪織化しており、他の内分泌臓器にも特に異常を認めない。

結語 以上の所見より本症は淋巴性細網肉腫と診断されるが、 XA_2 (N.M.O.) の使用により頸部腫瘍及び各部リンパ腺は著しく縮小軟化し、組織的にも、部分的には腫瘍組織を残存せしめるが、明かに変性壊死に陥っている像と、結合織の増加とが認められ、本症においては多少とも効果的に作用したと考えられる。又、主要臓器には、 XA_2 (N.M.O.) による中毒と思われる所見は何等得られない。故に、本症における XA_2 (N.M.O.) の使用量は適当であったと考えて良いと思われる。

132. 吉田肉腫白鼠の生存期間と所謂各種化学療法剤との関係

滝川清治, 吉田俊一郎, 猿橋よし子 (名古屋大学第一内科)

Survival Time of Yoshida Sarcoma Rats Treated with Various Chemotherapeutic Agents. SEIJI TAKIKAWA, SHUNICHIRO YOSHIDA, YOSHIKO SARUHASHI

吉田肉腫に対して増殖抑制作用を認めた X 線照射 (200 r/100 gm) 及び aminopterin (0.003 mg/100 gm), colchicine (0.075 mg/100 gm), urethane (4 mg/100 gm), nitrogen mustard (HN_2) (0.02 mg/100 gm), vinylketon (0.07 mg/100 gm) の中、連続投与によって HN_2 使用例に著明な生命の延長を見たので吉田肉腫移植早期より HN_2 の連続注射を行って見た。

80 gm 前後の雑種白鼠 64 匹に 7 日目の肉腫腹水 0.05 cc を移植後 12 時間、24 時間、48

時間、3日、4日、7日目より注射を開始した、HN₂ 1回量夫々 0.01, 0.02, 0.03 mg を蒸溜水 0.5 cc に溶し 40~60 日間毎日腹腔内に注入し総量 1.8, 1.2, 0.6 mg に及んだ。

実験動物の体重は一時稍々増加するが、屢々下痢の発現と共に減少し、死亡するものは減少の一途をたどり、治癒するものは3週間位で移植時の体重にもどり、以後漸次増加した。

治癒例では 10 日目位に腹水中に腫瘍細胞を発見し難くなり、更に注射を継続する限り腫瘍細胞の再増殖はみられず、150 日以上生存した。これらを殺して剖検鏡した範囲では腹水、肝、脾、腎、その他にも腫瘍細胞の浸潤は認めなかった。25 日以上生存した死亡例の大部分は腹水殆んどなく、多くは大網(左上腹部)、又時に下腹部、腹壁漿膜下、穿刺部皮下に腫瘤を形成し、これらは注射を継続しても縮小しなかった。比較的早期に死亡したものは大部分腫瘤と腹水が共存してをり、時に腹水がなく、腫瘍細胞を含んだ多量の胸水があり、或は又強度の黄疸を起していた。これ等を剖検鏡するに肝をはじめ諸臓器に腫瘍細胞の浸潤が認められた。

別表の通り全例において生存期間の延長は著明で、対照 14 匹の平均生存日数 11.8 日に對して、移植後 48 時間目迄に注射開始のものは 44.4% 治癒、その死亡例の平均生存日数 30.2 日、3 日目以後注射開始のものは 18.5% 治癒、その死亡の平均生存日数 25.1 日となった。

吉田肉腫には自然治癒、異常経過があるが、移植 3 日目以後より注射を始めたものはそれ以前に注射開始のものより治癒率が甚しく低い事より考へて、これらの治癒は大部分自然治癒ではなからう。又 150 日以上観察しても再発をみないので異常経過でもなからう。我々の成績よりみれば、移植後 48 時間目迄は移植された腫瘍細胞が Geisse N. C. & A. Kirschbaum の言う pre-proliferative periode にあるものと思はれる。

なお我々は所謂腹水肝癌につき同様の実験を行つてみた。50 前後の雜種白鼠 22 匹を使用し、HN₂ 0.03 mg を腹腔内に最長 18 日間連続注射した結果、注射開始時期の如何を問わず多くは腹水中に腫瘍細胞を認め難くなるが、HN₂ の量稍々多きためか、4 匹の生命延長或は治癒例を得たに過ぎなかった。しかし所謂腹水肝癌には移植陰性、異常経過が吉田肉腫よりも多い様である。

腹水肝癌の二ケ結合した細胞の形態については、核小体は何れも異様に大きく、ヤーマス緑顆粒及び Altmann Schridde の顆粒も二ケの細胞何れも極めて細く長く、両細胞に差違が認められない。中性赤顆粒は僅かにあるが明瞭なロゼットは見当らない。喰作用、Oxydase、peroxydase 顆粒も何れにもない。Demel 中性脂肪顆粒にも両者に差違を認めない。

Nitrogen mustard (HN) 腹腔注射による吉田肉腫の早期治療成績

No.	生 存 期				注 射 回 数				対 照
	10日	20	30	40	50	60	HN mg	HN mg	
1							0.01	0.01	
2									
3									
4									
5							0.02	0.02	
6									
7							0.03	0.03	
8									
9									
10							0.01	0.01	
11									
12							0.02	0.02	
13									
14							0.03	0.03	
15									
16							0.01	0.01	
17									
18							0.02	0.02	
19									
20							0.01	0.01	
21									
22							0.02	0.02	
23									
24							0.03	0.03	
25									
26							0.01	0.01	
27									

133. Nitrogen-mustard N-oxide (MBAO) の吉田肉腫に対する

最少有効量について 梶原 彊, 小林好吉

On the Minimal Effective Dose of Nitrogen Mustard N-oxide (MBAO) on
the Yoshida Sarcoma. KYO KAZIWARA, KOKICHI KOBAYASHI

(The Medical Institute of Sasaki Foundation, Tokyo; and the Dept.
of Pathology, Tohoku University, Sendai)

It was reported that a single dose of 1.0–2.0 mg of MBAO is some times sufficient for durable inhibition of the Yoshida sarcoma intraperitoneally transplanted. It is of interest from the therapeutic point of view to determine the minimal effective doses of this substance.

Effects of single injections of 750r, 500r, 250r, 100r, 50r, 10r, 5r and 1r per 100g body weight upon the Yoshida sarcoma animals were examined. For the judgment of effects the following two points were taken into consideration: (1) Life days of animals: if greater number of tested animals survive about 50% over the average life days (12 days) of untreated tumor animals, the dose in this concerned experiment may be said to be able to prolong the life days. (2) Cytological changes of tumor cells: The typical changes of tumor cells after injection of this substance were recently reported. They are: 1) decrease in the number of mitosis within first 24 hours, 2) striking changes in chromosomes in 48–72 hours, 3) appearance of enormously large tumor cells, and later degeneration of these cells.

Results are indicated in Table 1. The injections of 750r as well as 500r of this substance have surely the inhibiting effect but those of 5r and 1r no effect. It is noteworthy that notwithstanding definite cytological response to 100r, the life days of animals is not prolonged by this dose. The minimal effective dose may be, therefore, 250r–500r. Since the maximum tolerated dose (M. T. D.) of this substance is 3.0 mg, this minimal effective dose corresponds to 1/6–1/12 of M. T. D., and the minimal dose to produce typical cytological changes is 1/30–1/60 M. T. D.

Further an examination of effect *in vitro* was performed by Kaziwara. As indicated in Table 2, 360,000 tumor cells suspended in 0.5 cc. of saline-solution was mixed with various doses of MBAO dissolved in saline solution, and each mixture was transplanted into the abdominal cavity of two rats. Two control animals that were inoculated with the same numbers of tumor cells died of tumor invasion within 10 days. Smaller doses than 3.1r could not prolong the life days, nor cause cytological changes of tumor cells that grew in the animals after transplantation, while 100r of the substance could prolong the life days and cause the microscopical changes.

Reference: Ishidate, M., Kobayashi, K., Sakurai, Y., Sato, H., & Yoshida, T.
Experimental studies on chemotherapy of malignant growth employing Yoshida
sarcoma animals. Proc. J. Acad. 27 (8), 1951

Table 1 Minimal effective dose of MBAO *in vivo*

Single dose	Number of Inj.	Number of Animals	Life days of Animals	Prolongation of Life days	Cytological changes	Effects
750 r	1	2	60, 24	+	##	+
500 r	1	6	50, 24, 22, 22, 18, 16	+	##	+
250 r	1	2	18, 14	±	+	±
100 r	1(2)*	10	**13, 13, 13, 12, 12, 14, *14, *21, *16*	-	+	-
50 r	1	8	***, **18, 13, 12, 12, 12, 10	-	+	-
10 r	1	6	12, 12, 12, 12, 11, 8	-	±	-
5 r	1	2	18, **10	-	-	-
1 r	1	2	15, 10	-	-	-

- Notes: 1.→: The animals recovered completely from the tumor, and are living now.
2. Underlined life days indicate prolongation of 50% over the average life days of untreated animals.
3. *: In these animals the number of injections are two.
4. **: This animal was reinjected with 500 r of the substance 48 hours after the first injection of 5 r.
5. ***: All these animals were transplanted again after more than 60 days and there occurred complete regression without any treatment.

Table 2 Minimal effective dose *in vitro*

Dose of MBAO	Number of Animals	Life days of Animals	Prolongation of Life days	Cytological changes	Effects
100. r	2	→, 25	+	##	+
25.0 r	2	20, 18	+	+	+
12.5 r	2	23, 12	±	+	±
6.3 r	2	16, 13	±	+	-
3.1 r	2	12, 5	-	±	-
1.6 r	2	10, 6	-	±	-
0.8 r	2	13, 11	-	±	-
0.4 r	2	14, 12	-	-	-
0.2 r	2	11, 10	-	-	-
0.1 r	2	12, 11	-	-	-
Control	2	10, 10			

- Notes: 1. Each dose was mixed with 850,000 tumor cells *in vitro*.
2. →The animals recovered completely from the tumor and living now.

(文部省科学研究費による)

134. Nitrogen Mustard N-oxide (MBAO) の吉田肉腫に

対する抑制効果 詳報 小林好吉 (東北大病院)

Details of Inhibiting Effect of the Nitrogen Mustard N-oxide (MBAO)

upon the Yoshida Sarcoma. KOKICHI KOBAYASHI

昨年本学会で Nitrogen Mustard (N.M) 及びその誘導体四種の吉田肉腫に対する抑制効果について報告した。その成績では、1) Methyl-bis (β -chloroethyl)-amine と Tris-(β -chloroethyl)-amine とは抑制効果が極めて著明であったが、完全治癒を確実に得る事は出来なかつた、その理由は主として毒性が高い事であった。2) N.M 系物質の細胞学的作用の共通性質として分裂毒であること。3) 作用期間が永く持続的であること。等であった。以上の性質は其の後入手した米国文献にも N.M について同様の事が述べられている。その後も同系物質の抑制試験を続行していたが MBAO が著しく毒性が少く、N.M の約 1/10 で且つ上述の作用の特徴を完全に備えている事が解った。この物質の抑制効果は協同研究として報告「学士院記要 27, 1951」され、本学会においてもその報告「演説 52」があり、なお臨床成績も報告「演説 53」される。ここには先に報告した N.M 物質との比較においてこの物質の吉田肉腫抑制作用を詳論する。

第一に挙ぐべきは、MBAO では他の物質と異って全治的效果が非常に多いと言う点である。成績は第1表に示す通りである。即ち実験 27 例中 12 例は治癒生存し、治癒率 44.4% になる。動物は 2~4 回、総量 4~8 mg の注射を受け注射開始後 10~22 日以内で腹水中の腫瘍細胞は消失し、その後完全に生存治癒した。残りの有効実験 15 例は腫瘍死か事故死を遂げたが、その平均生存日数は 26.4 日で標準 (12 日) に比し 2 倍強の生命延長を認めた。この効果は腹腔内直接注射のみでなく、皮下注射によっても略同様の効果のあることを知った。

第二に、この物質の細胞学的作用には極めて特徴的な点がある。第2表に示した通りで、先づ注射後直ちに分裂像の著明な減少が起り、その減少は 12 時間後には殆んど零に近くなる。1回注射ではその後漸次増加し 48 時間後には大体常態に戻るが、この時の染色体には著しい変化があり、正常の分裂像は殆んどない。染色体の異常は前述の綜合報告に示された通り染色体の散乱、凝集、染色体橋等があって、分裂の遂行不能を示している。これ等の作用の特徴は N.M と本質的に共通のものであるが、毒性の弱いこの物質において最も明瞭に示される。

第三に、以上の通り本物質の治癒的效果は極めて大きいが全治動物の外に、結局腫瘍死した動物 (治癒 12 例 : 腫瘍死 6 例) がある。これ等の動物は注射を継続したにも拘らず 25~37 日、平均生存日数 30 日で腫瘍死している。死亡時の状態を見ると全例において腫瘍腹水は完全に消失しているが、結節性の腫瘍は増大していた、腫瘤の形成される部位は通常の場合にも見る部位で、特に異常の部位ではない。腹腔内注射継続中に腫瘍腹水の再増殖した例はないが、

第 1 表 Nitrogen Mustard N-oxide の吉田肉腫に対する抑制成績

動物 番 号	注 射 部 位	注 射 量 mg	注 射 回 数	注 射 全 量 mg	生 存 日 数	死 因	浸 潤 程 度								抑 制 効 果
							大 腸 膵 膵	腸 間 膜	脂 肪 組 織	腹 膜 腔 部	注 射 部 皮 下	副 腎 丸	胸 部 淋 巴 腺	そ の 他	
5805	腹	1~2	5	9	生存	治癒	—	—	—	—	—	—	—	—	治癒
5806		1~2	5	9	生存	治癒	—	—	—	—	—	—	—	—	治癒
5809		2	2	4	23	肺炎死	—	—	—	—	—	—	—	—	+
5810	腔	2	5	10	生存	治癒	—	—	—	—	—	—	—	—	治癒
5816		1~1.5	4	5	生存	治癒	—	—	—	—	—	—	—	—	治癒
5811		1.5~2	4	7.5	64(生存)	肺炎死(治癒)	—	—	—	—	—	—	—	—	治癒
5812	腹	1~2	5	9.5	生存	治癒	—	—	—	—	—	—	—	—	治癒
5813		1~2	5	10.5	生存	治癒	—	—	—	—	—	—	—	—	治癒
5814		1~2	5	9.5	37(生存)	肺炎死(治癒)	—	—	—	—	—	—	—	—	治癒
5814	腹	2	3	5	24	事故死	+	—	—	—	—	—	—	—	+
5815		1~2	10	13	生存	治癒	—	—	—	—	—	—	—	—	治癒
5816		1~2	4	7	37	腫瘍死	+	+	—	+	+	+	+	—	+
5817	腔	1~2	4	7	18	腫瘍死	+	+	—	+	—	+	+	—	+
5813		1~2	5	8	28	肺炎死	—	—	—	—	+	—	—	—	+
5819		1~2	4	7	30	事故死	—	—	—	—	+	—	—	—	+
5903	腔	1	3	3	21	事故死	—	—	—	—	+	—	—	—	+
5910		1	5	5	30	腫瘍死	—	—	—	+	+	+	+	—	+
5917		1	3	3	18	事故死	—	—	—	—	—	—	—	—	+
5918	腔	1	4	4	18	腫瘍死	—	—	—	+	—	+	+	—	+
5919		1	5	6	32	腫瘍死	—	—	—	+	+	+	+	—	+
5971		1~2	5	7	生存	治癒	—	—	—	—	—	—	—	—	治癒
5972	皮	2~3	5	11	生存	治癒	—	—	—	—	—	—	—	—	治癒
5800		1~2	10	14	生存	治癒	—	—	—	—	—	—	—	—	治癒
5807		1~2	3	5	25	腫瘍死	+	+	—	+	—	+	+	—	+
5808	下	2	2	4	30	肺炎死	—	—	—	—	—	—	—	—	+
5906		1~1.5	3	3.5	15	事故死	—	—	—	—	+	—	—	—	+
5907		1	1	1	17	事故死	+	+	—	—	—	+	+	—	+

1) 致死量: 3mg/100 gr
2) 成績: 実験例数—17 例

治癒生存 12 例
腫瘍死 5 例
事故死 9 例
平均生存日数 30 日
平均生存日数 24 日

第 2 表 Nitrogen Mustard N-oxide 一回注射後における腫瘍細胞 2,000 個中の有糸分裂

動物 番 号	注射量 mg	注射前	注射後 3 時間	注射後 6 時間	注射後 12 時間	注射後 24 時間	注射後 48 時間	生 日 存 数	死 因
5809	2	33	7	2	0	17	28	23	肺 炎 死
5846	1.5	40	8	3	2	6	24	生 存	治 癒
5811	2	35	16	3	0	4	14	64 (生存)	肺炎死 (治癒)
5916	1	36	10	3	5	9	39	30	腫 瘍 死
5918	1	53	21	4	1	9	35	28	腫 瘍 死
5919	1	40	14	3	2	6	31	32	腫 瘍 死
平 均		39.5	12.6	3	1.6	8.5	28.5		

これ等の腫瘍は増大した。それは腹腔内注射だけでは、ある程度以上の腫瘍に対しては効力が乏しい事を示している。この所見は実際治療に応用する場合に検討さるべき問題と考える。但し別報「示説 59」の如く皮下結節に有効な報告もあるから、この問題は簡単ではない。

第四に、治癒効果の判定についても、厳密を期した。即ち吉田肉腫は純培養状態迄増殖している事を確めて注射を始め、前述の様な特徴のある細胞学的効果を見て、動物が全治した場合には、それが単なる自然治癒でない事は凡そ明らかである。しかし教室の Screening-test の術式では、注射により治癒した場合約 3 ヶ月後に再移植を試みることになっている。これは薬治か自然治癒かの区別を検討するためであった。しかるに N.M. 系物質で治癒した多数の動物に再移植して見ると、約 70% が再移植陰性となり、我々の従来の方式が訂正さるべき事を示した。この問題については別報「示説 11」にしてあるが、要するに再移植陰性動物でも、上述の経過をとったものは薬治と見做してよいと言うことが出来る。

135. 吉田肉腫の少数細胞に対する各種薬物の抑制能力試験

神崎一吉 (東北大学医学部病理学教室)

Inhibiting Effects of Various Compounds upon Small Number of Yoshida Sarcoma Cells. KAZUYOSHI KANZAKI

吉田肉腫を 10, 100, 1000, 10000 と細胞の数をきめて移植し移植 3 時間目に各種薬物の腹腔内注射を行い、各薬物が細胞数何個迄ならば腫瘍の成長を完全に抑制し得るか、その細胞数の限界を検した。細胞数は、10 個の場合は実際に細胞数を数えて移植したが、100 個以上は 10 倍稀釈法により推定数を以て移植した。一つの薬物に対して 5 例づつの動物を基準としたが、これは有効実験数を意味する。即ち、完全に抑制された場合には、2~3 ヶ月後に再移植を行い、これが陰性であった場合には、新に別の動物で同一実験を行ってこれを補充し、総数

を5例とした。(附記参照)。実験に使用した動物総数は249例である。この中には少数細胞移植の予備試験に使用した25例、主として Tris-(β -chloroethyl-) amine の場合に中毒死した18例、更に全実験中のその他の事故死8例を含む。各薬物の使用量は、これ迄の我々の教室の抑制試験に於て実験の結果最適、或は最大耐量に近い量である。成績は別表に一括して示した。

薬 物 名	投与量	回数	移 植 細 胞 数							
			10	100	500	1000	1万	10万	100万	1000万
ブ ロ ミ ン	300mg	1	3/5	0/5		0/3				
サルファサイゾール	60mg	1	1/5	0/5		0/3				
サルファダイアゼン	60mg	1	1/5	0/5		0/3				
アミノプテリン	0.05mg	1	5/5	3/5		0/5				
ウ レ タ ン	150mg	1		5/5		0/5				
砒 酸	1mg	1		5/5		0/5				
トリパフラビン	2mg	1				0/5	0/5			
トリパフラビン	2mg	3	5/5	4/5		0/5	0/5			
コ ル ヒ チ ン	0.02mg	3	5/5	10/10	3/5	0/5	0/5			
Tris-(β -chloroethyl-) amine	0.05mg	1				5/5	9/10	8/10	1/5	
Nitrogen Mustard N-oxide	1mg	1					5/5	5/5	4/5	1/5

註： 1 成績は分数形の数字で示してある。分母に当る数字は実験総数、分子に当る数字は抑制された例数を示す。例えば 3/5 は5例中3例抑制されたことを示し、5/5 は全例抑制、0/5 は全例に無効を示す。

2 注射は1回を原則としたがトリパフラビン、コルヒチンだけは1日1回3日間連続注射した。従ってこの場合だけは注射総量は標示したものの3倍になる。

3 動物はすべて 100 g 前後。

実験成績を総括するに、ウレタン、アミノプテリン、コルヒチンの如き一応痛に有効だと称せられる物質でも細胞1000個を移植する場合には、移植と略々同時に物質を与えても1000個の細胞全部を絶滅することは困難なことが知られる。しかし100個の細胞に対しては大体完全にこれを絶滅する能力を有する。アミノプテリン、トリパフラビン等では100個でもなお抑制できない場合がある。プロミン等では10個でも完全には絶滅できない。しかるに Nitrogen Mustard 系の物質ではこの破壊能力が極めて大きい。Tris-(β -chloroethyl-) amine では完全抑制可能の移植細胞の限界は10万個前後、Nitrogen Mustard N. oxide ではこれが100万個前後である。即ちこの実験は、物質によって癌細胞破壊能力に著しい差があり、或る種の物質は特殊のともいえる強大な破壊力を有することを如実に示すものといえよう。

(附記) 完全に腫瘍の成長をみなかった動物は、約3ヶ月生存せしめた後に再移植したが、

この再移植が陰性に終つた者は約 15% しかなかった。即ちこれらの動物の移植率は約 85% で、正常動物の移植率 (91%) と大差はない。しかるに我が教室で既に多数の化学療法試験を行った経験によると、薬物によって完全に治癒せしめられた動物の、約 3 ヶ月後の再移植率は非常に低い。推定で 70% 以上が再移植陰性に終る。これは甚だ注目すべき事実で、近く教室の多数例の所見を集計して報告される予定である。

今回の私の実験は、移植後直ちに治療を開始したのであるが、普通の化学療法試験の時には、腫瘍が一旦成長して、腹腔内純培養状態になつてから開始する。即ち腫瘍が或る程度まで成長すると、これを完全に治癒せしめても、一種の免疫状態が (少くとも或る期間) 獲得されるものとみられる。私は最初多数の細胞を移植すれば、直ちに治癒せしめても、同様の免疫状態が生ずるだろうと考えて、この実験中にこの点に注意したが、100 万個の移植では、直ちに治療を開始した場合には免疫が生じないことは略々確実である。1000 万個以上については今回の実験では確実な事はいえない。(文部省科学研究費による)

136. 吉田肉腫の皮下移植結節に対する Nitrogen-mustard

N-oxide の抑制効果 梶原 暲

On the Inhibitory Effect of Nitrogen-mustard N-oxide (MBAO) upon Subcutaneous Solid Tumors of the Yoshida Sarcoma. KYO KAZIWARA

(The Medical Institute of Sasaki Foundation, Tokyo)

Among the numerous related compounds of Nitrogen-mustard, its N-oxide derivatives, especially methyl-bis-(β -chloroethyl)-amine oxide hydrochloride (MBAO) was reported by T. Yoshida, M. Ishidate and others as interesting for its lower toxicity and greater inhibitory effect upon neoplastic growths. (Proc. J. Acad. Tokyo, 27(8), 1951). In this series of experiments I took charge of examining its effect upon the Yoshida sarcoma subcutaneously implanted and presenting hypodermic solid tumors, in comparison with the reported effects upon the ascitic form of this tumor. The substance was supplied from Dr. Y. Sakurai of the Jatrochemical Institute of Pharmacological Research Foundation.

Methods of experiments: I inoculated hypodermically with the syringe 0.1 cc of the Yoshida sarcoma ascites on the right side of back of albino rats of non-pure strain. When the subcutaneous tumor grafts had grown for 4-7 days and attained a size of about $10 \times 10 \times 5$ mm, the substance was subcutaneously injected in the other side of the back. The compound was dissolved in saline solution and the dose injected was 1-2 mg in a single treatment, which was repeated 2-5 times every other day, and therefore the total does reached 4-10 mg. After the treatment the solid tumors were measured every day in three dimensions. In another series of experiments histological changes brought by this substance were also

examined in the sections of the nodules that were extirpated at various interval after the injection.

































Results: As a control experiment 43 rats were implanted with the tumor on their backs. 40 animals of them "took" the tumor, and 3 did not "take". Their life days are presented in the Table; about 90% of them died within 30 days and on an average 17.3.

Animals that were treated with this substance were 42 in all. In 21 of them (50%) the tumors regressed completely, each of them being observed over 60 days. 9 rats died of emaciation with manifest decrease of body weights. The remaining 12 rats which were not cured completely of the tumors indicated the prolongation of life days, as showed in the Table, the average survival period being 26.2 days, about 10 days longer than that of the untreated. It is worthy to mention that a single dose of 2.0 mg is sufficient for this regression. Moreover it is pointed out that the intraperitoneal or intravenous application of this substances bring about the same effects as that of subcutaneous injection. It is remarkable that in the case of recidivation of the tumors which have once regressed by the administration of MBAO, the relapsed ones also respond to the second treatment as clearly as before. I have observed the effectivity of the second injection in 2 cases and the process was showed in the Figure.

Histological changes were observed in the sections that were stained with haematoxylin-eosin. The subcutaneous solid tumor was removed from the animal at 24 or 48 hours after the treatment and the section was made from various parts of that tumor. The control solid tumor of the well grown Yoshida sarcoma presents itself under the microscope typical features of round cell sarcoma. In the tumors treated necrosis as well as hemorrhage are striking, and the enormously large tumor cells, often multinucleated, which always appear after the intraperitoneal application, can be also often seen. Abnormal mitotic figures, even if not so often as in ascites, are also found in these sections. Therefore the basic cytological changes brought about by this substance in the subcutaneous solid tumor are confirmed to be the same as that of intraperitoneally implanted tumor, but they seem to present somewhat modified appearance in tissue as follows. The compact histological aspect of tumor infiltration becomes a little loose, when the enormously large tumor cells begin to appear, and as they degenerate fibrocytes and monocytes belonging to the connective tissues invade between the tumor cells, and each of the large degenerated tumor cells is surrounded solitarily by them in the connective tissues, then falls into necrosis.

Summary: The inhibitory effect of MBAO upon solid tumors of the Yoshida sarcoma was examined, and the substance was found to be strikingly effective upon them, accompanied with the cytological changes of the tumor cells which were principally the same as those of the ascites tumor cells.

Figure. Effect of MBAO

N-36	N-11	N-11 (continued)
7  *	7 	27 
8 	8 	28  *
9 	9  *	29 
10  *	10 	30 
11 	11  *	31 
12 	12 	32  *
13 	13  *	33 
14 	14 	34 
15 	15 	35 
16 	16 	36 
		37 
		38 

*: received an injection of 2mg of MBAO

Table. Life days of rats with the solid tumor

Life days	Untreated	Treated
8	1	(9)*
9	1	
10	4	
11	5	
12	3	
13	6	
14	1	
15	1	
16	2	
17	2	
18		1
19		
20	1	
21	1	2
22	1	
23	2	2
24		1
25	2	1
26	1	
27	2	2
28		
29		1
30	1	
31	1	
32	1	
33	1	
38		2
***	3	21
Total	43	42

*: Died of decrement within 10 days

***: Regressed completely

(文部省科学研究費による)

137. 皮下移植吉田肉腫にレントゲン線及び Nitrogen mustard

作用後の Vitamin C 量の変化について 柴田正衛, 柴田義衛

(九大, 放, 二外)

The Change of Vitamin C Content of Yoshida Sarcoma due to X-ray
Irradiation and Nitrogen-mustard. MASAE SIBATA, YOSIE SIBATA

X 線照射による各組織の V. C. については田宮, 保田, Caral や Kretzschmer などが各組織につき報告しているが, 何れも正常値に比して減少を認めている。しかし吉田肉腫についての報告は未だきかない。それで吉田肉腫に対してレントゲン線の照射をして各組織の V. C.

第 1 表 吉田皮下肉腫に X 線照射後の Vitamin C 量 (還元型 mg %)

	照射後 の日数	肉 腫		血	肝	肺	腎	脾	脳	副腎	生殖器		胃	腸	心	筋肉
		上層	下層								睾丸	附睾				
対 健 康	—	—	—	0.49	21.0	33.9	27.4	48.5	37.2	371.5	36.4	8.2	14.0	17.3	8.6	4.7
照 移 植 14, 18, 22 日 平均		28.1	45.3	1.00	10.0	13.4	6.9	35.9	37.6	201.0	31.2	5.5	7.5	10.6	1.9	3.7
50 r 照射群	1 H	25.8	32.8		13.0	14.3	7.9	23.4	27.8	246.8			12.0	14.2	3.1	3.5
	3	24.3	35.6		3.0	6.0	10.1	14.6	20.5	142.7			10.1	9.0	3.3	2.8
	5	22.1	30.7		16.6	27.4	8.7	31.3	29.0	335.6			8.2	16.1	7.6	2.6
	7	28.1	40.5		17.5	14.8	12.6	41.2	29.3	246.2	25.9	16.1	13.8	25.8	5.0	3.5
100 r 照射群	1 H	29.3	38.1		14.2	15.0	15.3	31.8	33.0	275.1	30.1	19.6	7.2	10.0	5.0	3.4
	3	31.1	35.3		22.3	14.3	13.9	23.3	26.8	298.2	28.6	17.5	3.4	6.2	4.8	2.9
	5	17.1	34.3	0.32	9.8	29.4	21.1	21.4	31.7	319.4	10.4	6.9	7.4	6.7	2.2	1.7
	7	44.1	56.6		35.4	17.1	15.1	43.9	29.1	264.4	卵巣 28.1		10.0	11.5	7.0	3.8
	9	18.9	37.5	0.40	12.8	12.0	9.3	22.4	25.9	224.8	21.6	18.5	11.2	12.8	3.5	3.0
200 r 照射群	1 H	18.4	44.4		18.2	27.9	15.2	32.0	37.7	193.5			10.0	12.1	4.0	3.4
	3	17.1	35.4		23.9	33.3	12.8	20.4	28.0	214.8			12.3	19.3	7.1	2.9
	5	31.1	67.0	0.49	26.0	28.0	12.5	24.8	30.0	428.1	42.9	35.0	13.6	14.2	5.0	3.6
	7	34.1	63.3	0.44	31.7	26.9	17.4	32.5	32.8	283.6	29.4	22.0	15.5	12.9	5.6	5.3
	9	8.9	30.9	0.23	22.9	16.8	14.1	17.1	26.6	267.7	21.8	9.0	13.0	11.2	4.4	4.0
対照 7 日	健康動物	0.44	14.2	20.5	12.9	22.8	30.0	254.0		卵巣 20.4			12.2	13.7	5.0	2.1
400 r 照射群	1 H	9.2	35.5		10.7	13.8	15.3	8.6	13.9	178.0	11.5	9.2	10.5	11.9	8.3	4.3
	3	10.3	53.8		3.8	27.2	5.0	14.8	29.9	171.4	13.0	13.0	5.2	2.8	1.5	3.6
	5	47.9	71.2	0.34	13.2	22.6	11.3	23.9	34.8	255.2	47.0	15.2	12.2	10.7	2.7	4.0
	対照 5 日	健康動物	0.08	14.8	9.5	9.2	29.4	31.5	331.0		卵巣 8.72		12.2	16.9	4.9	1.9

の変化について研究したのでここに報告します。

それを総括して第1表を作りましたが、皮下肉腫についてみると 50 r 照射時には照射後 5 日最小値で、次で増加します。100 r で 5 日に最小値を示し、7 日は増加し、9 日では減少します。200 r で 3 日に最少値になり、5 日では最高値となり、次で減少する。400 r で 1 日に最小値になり、5 日では最高値となります。

この皮下肉腫自身照射しても分りますが、レントゲン線量の少いうちは V. C. の減少する迄の期間が長くなり、即ちレントゲン線が V. C. 学的に作用をあらわすのに時間が掛り、量が増すに従ってその潜伏期が短くなります。然しこれを通じて見れば、一時は減少して後に増加して、再び減少するので、レントゲン線の作用は波状消長を示すものと考えます。

肺は照射後 1 日は増加するが、総量 (50 r~400 r) の何れでも 5 日目には増加して、後には減少して来る。肝は総量の如何によらず 1 日値では増加し、一定の傾向を認めない。脳は照射後減少するもあまり著明ではない。脾は照射量に拘わらず 3 日では何れも減少して、最小値になるが、7 日値では再び最高値を示し、次で減少する。腎は初めは増加するが、次には多少の動搖を示す。副腎は 3 日値に最小値を示し、5 日値で最高を示しますが、皮下肉腫と同じように波状消長を示します。心、腸、胃、照射により大して影響を受けません。これを要するに、皮下肉腫、脾の場合には線量には或程度比例して、V. C. の減少を認めるが X 線の特長たる波状消長の作用を表わすことになるが、他の組織の場合にははっきり傾向はありません。

次に皮下肉腫に Nitrogen Mustard を直接注入してみますが V. C. の変化は第 2 表の通り

第 2 表 皮下肉腫 (皮下移植) に直接 Nitrogen Mustard 注射後の V. C. 量

N.M. 注射量	注射後生存日数	体重 g	肉腫の重 g		還元型 Vitamin C 量 (mg %)		肝	肺	腎	脾	睾丸	筋肉	備考
			肉腫の重 g	肉腫の重 g	上層	下層							
対 照	健康	98	—	—	—	—	21.0	33.7	27.4	48.5	36.4	4.2	すべて皮下移植 14 日目のものであるものを対照とした。N.M. 注射時はす
対 照	—	108	15.8	33.6	49.1	—	14.0	17.7	12.5	26.5	24.0	1.9	
0.5mg	1 日	110	14.2	32.1	47.3	—	16.2	15.2	12.9	26.3	25.6	2.2	
	3	92	6.0	19.0	40.4	—	17.6	11.9	12.6	26.1	24.0	2.1	
1.0mg	1	93	8.3	28.5	40.3	—	12.3	15.6	12.8	22.4	25.2	1.0	
	3	70	1.0	3.6	10.6	—	6.6	10.1	8.2	16.7	10.6	0.9	
2.0mg	1	120	17.5	20.5	35.6	—	13.6	12.7	9.2	19.0	21.9	3.4	
	3	71	3.1	3.5	8.5	—	12.8	3.1	7.9	14.8	16.1	2.7	
3.0mg	1*	133	18.6	25.5	50.2	—	9.4	19.5	16.4	12.5	18.4	2.9	
	3	91	9.6	2.9	3.0	—	3.5	8.9	6.4	12.1	17.8	2.0	
4.0mg	1	88	11.2	29.3	30.8	—	11.7	21.0	12.1	16.4	31.0	2.7	

註 4.0 mg 注射のものは N.M. 注射後 1 日以内死亡す。

であります。皮下肉腫の上層は3日値で初期の80%も減少しています。下層は注射後1日値では、僅かに減少するが、3日値では著明に減少して90%も減少しています。しかも N.M. 2.0 mg, 3.0 mg, 4.0 mg では著明に V. C. の減少あり、局所そのものには壊死なども認めません。肝、睪丸には V. C. の減少はあるが、そんなに減少はしません。脾、胃にも V. C. には影響を与えない。筋肉、肺にも著明な変化はない。

以上により皮下肉腫の腫瘍内に直接 N. M. を注入する方法は適量ならば肉腫は著明に縮小すると共に V. C. も 1/10 にも減少して来ます。その副作用として局所の壊死を恐れられていたが、私の実験では認むべき壊死もなく、又各組織への影響も V. C. 学的にみれば大した傷害も与えません。それ故、N.M. の腫瘍内注射は臨床的に応用可能な一方法と考えます。

138. 腫瘍温度に関する研究(第1報) 田坂定孝, 内山貢(演), 志満重知

(千葉大学医学部田坂内科教室)

Studies on Tumortemperature. SADATAKA TASAKA, MITSUGI UCHIYAMA, SHIGETOMO SHIKAMA

著者等は腫瘍内代謝の一断面を観察せんとして種々の薬物を腫瘍動物に投与し、腫瘍温と正常組織温の比較研究を行い未だ文献に見ざる成績を得たので今回はその一部を簡単に報告する。

〔実験材料及び実験方法〕 体重 9~14 g の廿日鼠に滝沢系廿日鼠果糖肉腫を移植し、これ等に Nitrogen mustard N-oxide, Adrenalin 及び Pseudomonas fluorescens 菌体成分の皮下注射を行い、熱電気的方法により腫瘍内温、腫瘍周囲皮下温、直腸温、健康背部皮下温及び大腿外側筋温を測定した。

〔実験成績〕 (I) Nitrogen mustard N-oxide (以下 N-oxide と呼称する) 投与の場合移植後第3日目に N-oxide Pro kg 10 mg 1回投与を行った場合には腫瘍内温は直腸温その他組織温に比し下降著明にして、その後次第に試験前値に快復する場合と、そのまき除々に下降を継続する場合とが認められた。

移植後第3日及び第4日目より N-oxide 反復連日投与を開始し、第5回及び第8回投与時の体温変化を観察せるに筋温を除く諸温度は何れも注射直後より急激に下降し、一旦或程度迄快復してより除々に下降するがこの場合腫瘍内温は快復が幾分遅延するに拘らずその後の下降程度は甚だ緩徐である。且腫瘍発育状態は対照群に比し幾分抑制せらるる如き傾向を有した。

次に移植後第11日の廿日鼠に N-oxide 1回投与を行うと直後より体温は一整に下降し一旦或程度迄快復し再び除々に下降するが、この際も腫瘍内温の下降が最も著明にして且快復の時間も遅延するのが認められた。

(II) Adrenalin 投与時の場合 健康廿日鼠において種々の量を以て Adrenalin を投与し

て体温変化を観るに、Pro kg 0.4 mg にて著明に発熱するを認めたので腫瘍廿日鼠を数群に分割し、各群ごとに移植後第3日、第5日、第8日及び第10日の順に Adrenalin Pro kg 0.4 mg 投与すると、移植後第3日の場合の各部体温上昇は健康廿日鼠に比しても極めて顕著であり、次で第5日、第8日、第10日の順に発熱程度が低下する。しかし第10日においては殆んど発熱を認め難くなるが特に腫瘍内温にありては寧ろ温度下降の傾向を認めた。

次に移植後第4日の廿日鼠に N-oxide 投与前処置すると腫瘍内温及び各部体温は下降するが、30分後に Adrenalin 投与を行うと各体温は一層急激に下降するに至る。しかるにこの場合腫瘍内温の下降は他の組織温に比し比較的軽度であった。この事実は腫瘍内代謝の一面を表現するものとして興味ある事である。

(■) *Pseudomonas fluorescens* 菌体成分投与の場合 非病原性 *Pseudomonas* 属菌々体成分は生体に対し著明に発熱作用を呈するが、健康廿日鼠に Pro kg 15 r 投与を行うと発熱現象が認められる。

移植後第3日の廿日鼠に本剤を投与すると腫瘍内温並に各組織温共上昇するが、移植後第10日の廿日鼠に投与するも体温上昇は僅少であった。

移植後第3日の廿日鼠に本剤の大量即ち Pro kg 100 r 投与を行うと腫瘍内温及び各組織温共著明に下降するが、この際腫瘍内温の下降程度は直腸温その他各組織温に比して著明であり、直腸温等の温度下降が緩和となるにおいても腫瘍内温はなおも下降を続けるのが認められた。

次に腫瘍廿日鼠に移植後第3日より毎日 Pro kg 15 r 宛投与し、第9回投与の際(移植後第11日)における体温変化は投与後各温度共一斉に下降するが腫瘍内温の下降程度は直腸温その他各組織温に比し幾分軽度であった。

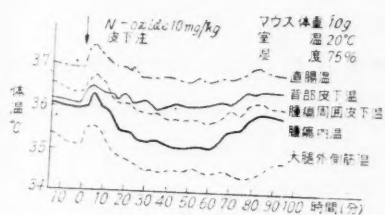
むすび (1) Nitrogen mustard N-oxide は廿日鼠果糖肉腫に作用し、1回投与においては腫瘍内温を最も著明に下降せしめ、反復投与においては腫瘍内温は直腸温に比し下降が高度であると共に、他の組織温に比し快復時間が遅延するのを認めた。

(2) Adrenalin による廿日鼠発熱程度は移植後早期においては高度であり、日数の経過と共に漸次上昇し難くなるのを認めた。

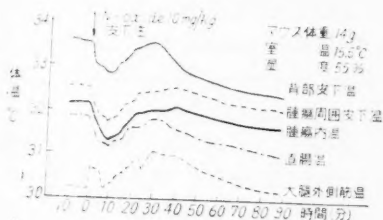
(3) 非病原性 *Pseudomonas* 属菌々体成分投与においても移植後早期においては体温上昇著明である。大量投与の場合は腫瘍内温の下降が最も著明であった。

(4) Nitrogen mustard N-oxide 前処置による Adrenalin 投与例及び *Pseudomonas* 属菌々体成分反復投与例においては特に腫瘍内代謝の旺盛な一面が観察せられた。

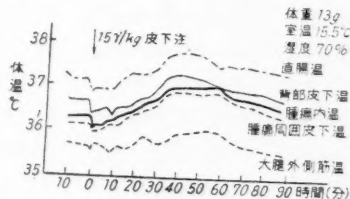
腫瘍マウス(移植後5日)に N-oxide 1回
投与による体温変化



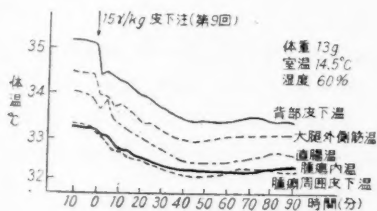
腫瘍マウスに移植後3日より毎日 N-oxide
10mg/kg 皮下注前処置せる場合の体温変化



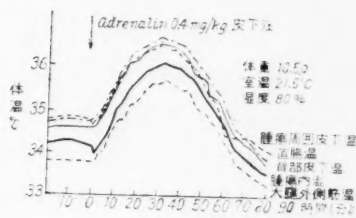
腫瘍マウス(移植後3日)に Pseudomonas
属菌々体成分 1回投与した場合の体温変化



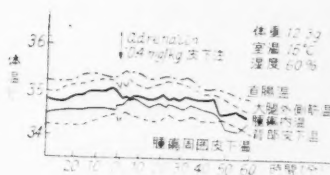
腫瘍マウスに移植後第3日より毎日 Pseu-
domonas 属菌々体成分 15μg/kg 皮下注前
処置せる場合の体温変化



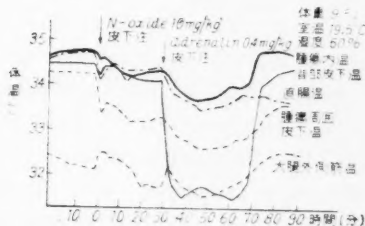
移植後3日の腫瘍マウスに Adrenalin 投
与した例



移植後 10 日の腫瘍マウスに Adrenalin
投与した例



腫瘍マウス(移植後4日)を N-oxide にて
前処置して Adrenalin 投与した場合の体
温変化



139. Nitrogen-mustard N-oxide (MBAO) の腹水肝癌に

対する抑制効果 佐藤春郎, 有路智彦, 梶原 暲

On Inhibitory Effects of Nitrogen Mustard N-oxide (MBAO)* upon the Ascites

Hepatoma. HARUO SATO, TOMOHIKO ARUJI, KYO KAZIWARA

(Dept. of Pathology, Tohoku University, Sendai, & Medical Institute
of Sasaki Foundation, Tokyo)

After establishing remarkable inhibiting effects of MBAO upon the Yoshida sarcoma¹⁾, effects of this substance upon the ascites hepatoma²⁾ was examined. Experiments were performed after the formula of our screening test employing ascites-tumor animals³⁾. Details of the experiments are indicated in Table 1.

In a group of single dose experiment of 5 tumor animals, each received 1.0—2.0 mg. of MBAO intraperitoneally. One of them was completely cured of tumor, while in two their survival days were definitely prolonged.

So far in 16 animals intraperitoneal injections of 1.0—2.0 mg were repeated, each animal receiving 4—9 injections. Total dose reached 4—10 mg. 6 out of 16 (38%) have recovered from the disease. In the remainders evident prolongation of the survival days (30 days in average) was obtained, i. e., they lived 23—43 days after the transplantation, while the average survival days of untreated tumor animals is 17 days.

It is notable that the same cytological changes described as typical cytological effects of MBAO upon Yoshida sarcoma cells were also observed in the cells of the ascites hepatoma. Main findings are: (1) remarkable decrease in number of mitosis within 48 hours after the injection, (2) abnormal mitotic figures in 48—96 hours, i. e., scattering of lacerated chromosomes, coagulation of chromosomes, interruption of mitosis, etc., (3) appearance of enormously large tumor cells (polyploidy) and later degeneration of these cells.

The cytological changes are observed at first only in those cells forming the "pair" or smaller colonies of cells ("island" of the ascites hepatoma²⁾) and later the changes extend to those of the larger islands.

It may be emphasized that MBAO is definitely effective upon the tumor cell of epithelial origin, the hepatoma, as well as that of mesenchymal origin, the Yoshida sarcoma. In this connection it may be added that Sato, one of the authors, has recently confirmed the same effect of MBAO in a case of human ovarian carcinoma which presented ascites containing unusually large number of free carcinoma cells

* MBAO: methyl-bis-(β -chloroethyl)-amine-N-oxide hydrochloride

Table 1 Result of the inhibitory experiments by nitrogen mustard N-oxide (MBAO)

Animal No.	Dose			Survival days	Causes of death	Remarks
	Single (mg)	Number	Total (mg)			
N. 101	1.0	1	1.0	97	Pneumonia	Cure
N. 104	1.0	1	1.0	29	Tumor invasion	Prolongation of life
N. 105	1.0	1	1.0	19	Tumor invasion	
N. 102	2.0	1	2.0	23	Tumor invasion	Prolongation of life
N. 103	2.0	1	2.0	8	Accident	
N. 106	1~2	4	7	→		Cure
N. 107	1~2	4	7	29	Tumor invasion	Prolongation of life
N. 108	1~2	4	7	→		Cure
N. 109	1~2	4	7	26	Slight invasion	Prolongation of life
N. 110	1~2	7	8	23	Tumor invasion	Prolongation of life
N. 111	1~2	9	10	→		Cure
N. 112	1	6	6	28	Tumor invasion	Prolongation of life
N. 113	1	6	6	28	Tumor invasion	Prolongation of life
A. 1	2	3	6	41	Slight invasion	Prolongation of life
A. 2	2	3	6	(61)	Sacrificed no invasion	Cure
A. 3	2	3	6	61	no invasion	Cure
A. 4	2	3	6	(61)	Sacrificed no invasion	Cure
A. 5	2	3	6	26	Tumor invasion	Prolongation of life
A. 6	2	3	6	23	Tumor invasion	Prolongation of life
A. 12	2	2	4	43	Tumor invasion	Prolongation of life
A. 14	2	2	4	27	Tumor invasion	Prolongation of life

- References: 1) Ishidate, M, Kobayashi, K., Sakurai, Y., Sato, H., Yoshida, T. Experimental studies on chemotherapy of malignant growth employing Yoshida sarcoma animals. (II) The effect of N-oxide derivatives of nitrogen mustard. Proc. J. Acad., 27 (8). 1951. 2) Yoshida, T., Sato, H., and Aruji, T. Origin of the Yoshida sarcoma. (I) Experimental production of the ascites hepatoma in the rat. Proc. J. Acad., 27 (8), 1951. 3) Yoshida T., Ishidate M, et al. Experimental studies on chemotherapy of malignant growth using Yoshida sarcoma (I). Gann, 41, 93, 1950 (文部省科学研究費による)

140. 文献中の或種癌阻止物質中の不明有効因子に関する一新假説

福島鉄雄

A New Hypothesis Concerning Unknown Active Agents of Certain Cancer-Inhibiting Substance Reported in the Literature TETSUO FUKUSHIMA

(c/o Mr. Kiguchi, 4. Nishikuboshiroyama-cho, Shiba, Minato-ku, Tokyo)

Last year (Gann 42, 144) the author proposed the possibility of mucopolysaccharides (M. P. s) with amino sugar being cancer remedy. With the suspicion that the unknown active agents of some of the cancer-inhibiting substances reported in the literature might be M. P. s (very often in the form of glycoprotein), the following cancer-inhibitors as well as other growth-inhibitors (omitted here) have been surveyed and the following new hypothesis carefully constructed in order to explain the major part of the facts described in the literature concerned. Because of the restriction of space only the conclusion is presented without any detailed explanation or discussion.

Cancer-Inhibitors Surveyed: List (I) effective by parenteral administration (1) Chondroitin sulphate, R. Oestreich. (2) Umbilical Cord-POU, T. Ishihara. (3) Egg White-POU, do. (4) Cancer Tissue X (X=extract), S. Okada; Cancer-Tissue Autolysate, various authors. (5) Placenta X, Murphy & Sturm. (6) Embryoskin X, do. (7) Mammary gland X, do. (8) Chicken Tumor X, do. (9) Spleen X, R. Lewisohn, etc. (10) Connective Tissue X, Morton & Beers; H. S. Bhker. List (II) effective by oral administration: (1) Umbilical Cord-POU. (2) Egg White-POU. (3) Egg White, du Vigneaud. (4) Egg Yolk X, S. Ugami. (5) Liver Powder, W. Nakahara. (6) Blood Powder, do. List (III) Inhibitors whose active agents are supposed to be other than M. P. s with amino sugar; (1) Beans-POU, T. Ishihara. (2) Brown Rice-POU, do. (3) Yeast X, R. Lewisohn. (4) Polished Rice X, do. (5) Pearled Barley X, do. (6) Wheat, Barley feeding. (7) Injection of living Yeast, G. H. Jacobson. (8) Yeast feeding, K. Sugiura. (9) Malt X, T. B. Heaton. (10) Autolysate and hydrolysate of heart muscle, A. H. Roffo. (11) Glycogen, Ball, Amano & Ito, etc. (12) Starch, Chambers & Grand. (13) Gum Arabic, Hasselgreen. (14) Liver, X, A. Brues et al. (15) Unsaturated Fatty Acids, O. M. Hel-

mer. (16) Hydrogenated Coconut Oil, Miller, Kline et al.

The New Hypothesis: (1) The material tissues of the inhibitors in Lists I and II contain or seem to contain M. P. s with amino sugar in relatively large amounts, and those in List I contain or seem to contain therewith the depolymerases of the corresponding M. P. s. (2) At least a part of the active agents of any one of the inhibitors in List I and II is a M. P. or M. P. s with amino sugar. (3) In order that these M. P. s can be most active by parenteral route (List I), they must be depolymerized beforehand principally by the depolymerases co-existent in the material or by those present in the body after injected, into "suitably" small molecules so as to be able to penetrate the cancer cell membrane. Too far degraded molecules and also too large ones unable to enter the cell will be ineffective or insufficiently effective. The range of the effective molecular size is conceivably very narrow. The determination and preparation of the molecules of the most "suitable" size, though perhaps not easy, must be the center of the future study. (4) The necessary conditions that the M. P. s in List II can be effective by oral route, lie not in their molecular size, but rather in their concentrations in the material ingested, in the degree of easiness with which they are digested and resolved in the digestive tract, and perhaps also in the degree of readiness with which they are re-synthesized into M. P. s of "suitable" molecular size after resolved. (5) The Mode of Action: In the more acid medium of the cancer cell, containing less enzyme reserves than normal cells, acid M. P., as negatively charged colloids or semi-colloids, will co-precipitate or chemically combine with biologically essential proteins, especially enzyme proteins of the cancer cell, thereby interfering with their biological functions. (Neutral M. P. s with amino sugar may also be able to combine chemically with proteins). Too far degraded M. P. s have not this capacity. The experiment of H. Terayama and T. Yamaha that negatively charged colloids in general inhibit in vitro the activity of catalase (tested as an example of enzymes) affords the basis for this hypothesis. (6) If this reasoning be correct, it might be expected that certain other negatively charged colloids or related compounds other than M. P. with amino sugar (for example, M. P. s with no amino sugar but with uronic acid; phosphoric, sulphuric or other esters of certain polysaccharides; uncleic acid; desamino uncleic acid; thyminic acid; desamino protein; phytinic acid; associated molecules of certain fatty acids, etc.) would also be worth being investigated as cancer- and growth-inhibitors. For this purpose the conditions described under (3) and (4) must also here be fulfilled. The active agents of any one of the inhibitors in List III may at least in part belong to this category. (7) Surveying the literature on the action of hyaluronidase on cancer (Duran-Reynals, Seifter & Warren etc.), one finds also here some evidence that "suitably" degraded hyaluronic acid can act cancer-inhibiting. The tumor regression in erysipelas infection could be interpreted similary. These facts together with the hypothesis described under (3) suggest that one of the phy-

biological significances of hyaluronidase may be that it produces a kind of cancer- or generally growth-inhibiting substances by depolymerizing hyaluronic acid. Accordingly, the decrease of both or anyone of hyaluronic acid and hyaluronidase may be associated with cancer development. The same may be said about certain other kinds of polysaccharides and their corresponding depolymerases.

It is believed that many other reports concerning cancer and growth-inhibiting substances (omitted here) are explainable by this hypothesis. The most recent report of F. Duran-Reynals that hyaluronic acid inactivates the vaccine virus and the Russian encephalitis virus, seems to be in complete harmony with the present hypothesis; it is conceivable that hyaluronic acid, if suitably depolymerized, may inactivate also the virus in the cell.

To test the validity of the above hypothesis, purely speculative at present, animal experiment is now in progress.

141. 超音波の吉田肉腫に及ぼす影響について 矢口 勉

(日本大学医学部 比企内科学教室)

On the Influence of Ultrasonic Wave on the Yoshida Sarcoma Cell.

TSUTOMU YAGUCHI

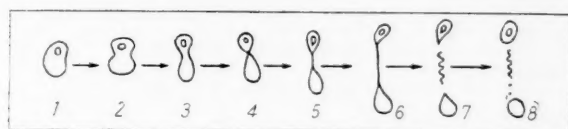
悪性腫瘍に対する超音波の作用を検討した従来の報告は結節状腫瘍に対して組織学的検索を行ったものが多く、液状腫瘍たる吉田肉腫を用いた研究は釜洞その他(痛 39 巻, 2, 3, 4 号)が超音波作用後の移植能について報告しているに過ぎない。私は超音波作用の形態学的研究の一環として吉田肉腫に対する超音波の影響を位相差顕微鏡を使用して細胞学的に観察し、又一方移植実験を行った。

実験方法は純培養状態腫瘍腹水を生理食塩水を以て 10 乃至 20 倍に稀釈した細胞浮游液 20 cc を超音波用試験管(内径 40 mm, 管底の壁厚 0.1 ± 0.02 mm)に入れ、超音波を作用せしめた。超音波発生装置は久保田式 KuS-500 型、水晶振動子 50 mm×5 mm, 振動数 560 KC. 最大入力電圧 3500 Volt のもので、試験管を水晶板直上約 5 cm の位置で、絶縁油に接して噴油の中心に固定し、入力電圧 1000~2000 Volt の範囲内で、200 Volt 間隔に 15 秒, 30 秒, 45 秒, 1 分, 3 分, 5 分間作用せしめた。作用後の細胞浮游液について、(A) 腫瘍細胞数の変動(血球計算器により測定)、(B) 腫瘍細胞の形態学的変化(細胞浮游液一滴をのせガラス上に振り、ふたガラスをのせ周囲をパラフィンで覆って位相差顕微鏡下に観察、写真撮影)、及び (C) 移植実験(細胞浮游液 0.2 cc を雑系白鼠腹腔内に接種)を行った。

(A) 細胞数の変化。作用前の浮游液は 1 mm^3 につき 5,000~15,000 内外であるが超音波の作用によって細胞数は著明に減少する。超音波が強い場合は最初 15 秒で始めの 80% 内外が破壊されて 20% 内外の数に減少し、30 秒乃至 45 秒では殆んど完全に破壊される。又超音

波が弱い時は最初の 15 秒間の細胞数減少は著明でなく、次の 15 秒で多く破壊され 1 分後では殆んど認められない。又最初の細胞数の多少によっても細胞数減少の程度は影響される。

(B) 形態学的変化。入力電圧の強弱、作用時間の長短によつて観察し得る変化は種々であるが、腫瘍細胞個々の変化は次の如く要約される。(1) 細胞内構造の変化、原形質膨出及び分離。超音波作用が比較的弱い場合の変化で、楕円形の細胞は不規則に変形し作用を受けて偏在した核の周囲へ顆粒が集合し、更に核の大部分が細胞体外に放出され核の一端に帽子状に細胞質が附着した所見が認められた。又超音波作用後の細胞浮游液について検鏡下に原形質がアメーバ運動の際の偽足の如く膨出し、観察を継続していると漸次膨出原形質は延長して有核部と無核部に分離し、その間は狭長な細胞質橋で連絡され、この橋も遂には切断される過程が追求された。(図参照) この過程は繰返し 5 回観察され、その写真撮影にも成功した。かかる変化



1. アメーバ状偽足。2. 鰭形成。3. 有核部と無核部。4. 両者の間の「くびれ」。
- 5, 6. 細胞質橋。7. 細胞質橋の分離。8. 細胞質橋の螺旋状化→顆粒状化。

は正常の腫瘍細胞では認められない興味ある所見である。この他に細胞質の膨化、空胞形成等の変化が認められた。これらの変化は超音波の特殊なる機械的作用により細胞が引張られ或は引裂かれる事、又超音波による細胞膜の透過性の増大等に基づくものである。有核と無核との二つの細胞に分離する現象は超音波の如何なる作用によるか、にわかに断定し得ないが、超音波が細胞膜に変化を与える一つの刺激となって異常形態を示すに到つたものではなからうかと想像する、これについてはなお研究中である。(2) ブラウン運動顆粒。超音波の作用が比較的強度の場合は作用後の浮游液の位相差視野は細胞破片と顆粒のみとなる。顆粒の大部分は前後左右に劇しくブラウン運動を行うのが認められ、又この運動顆粒が小細胞破片の中に存在している所見にも遭遇する、〔(1) に述べた変化の各段階に見られる顆粒にもブラウン運動を示すものがある。〕この顆粒は 100°C、5 分間の加熱によっても依然運動を示す。

以上述べた各段階の形態学的変化は混合して観られ、超音波の作用時間の長短にも密接な関係があるが、超音波の強さとの関係は概略次の如くである。

細胞の変化	超音波の強さ		
	弱(1000—1200 V)	中(1400—1600 V)	強(1800—2000 V)
殆んど無変化細胞	卅	+	±
細胞内部構造変化	卅	卅	+
細胞質膨出及び分離	+	卅	卅
顆粒	±	+	卅

(C) 移植実験の結果は顆粒のみの状態の移植能の有無を目的として行い別表に示す成績を得た。即ち 1000 Volt の成績は作用前の細胞数が少いことに原因する為かやや不定の成績であるが、一般に健全な細胞が存在する時に限り移植陽性で、顆粒のみの状態 (2300 Volt, 30 秒以上) においては移植不能であるということが出来る。1600 Volt, 30 秒及び 1 分で細胞数検査成績 (3 回測定平均値) が 0 なるに拘らず移植陽性のものがあることは、同時に行つた形態学的観察においてこれらの条件の浮游液中に稀に殆んど不変な腫瘍細胞を発見出来る事実から了解される。

超音波作用後の移植成績

超音波強度 (入力電圧)	作用時間	1 mm ³ 中の細胞数	実験例数	陽性例 (数字は生存日数)		移植率
1000 V	0(対照)	400	2	13	※	1.2
	15秒	130	2	14	9	2.2
	30秒	66	2	※	※	0.2
	1分	0	2	16	※	1.2
1600 V	0(対照)	8,700	2	10	8	2.2
	15秒	333	2	19	14	2.2
	30秒	0	2	18	※	1.2
	1分	0	2	13	※	1.2
2300 V	0(対照)	11,060	2	16	9	2.2
	15秒	200	2	15	14	2.2
	30秒	0	2	※	※	0.2
	1分	0	2	※	※	0.2
	3分	0	2	※	※	0.2
	5分	0	2	※	※	0.2

移植量に各例 0.2 cc ※ 移植陰性例

142. 小脳 Hemangioblastoma の 6 例 岩城剛一, 植木幸明, 渡辺政三

(新潟大学医学部病理学教室, 外科学教室, 日赤新潟支部長岡病院)

6 Cases of Hemangioblastomas of the Cerebellum. GOICHI IWAKI, KOMEI UEKI, MASAZO WATANABE

症例 第1例 剖検例 40歳 男子。臨床的診断: 脳腫瘍。症状: 頭痛, 悪心, 嘔吐, 言語障害, 小脳性失調症状, 嚔血乳頭, 眼球震盪, 脳脊髄液圧亢進。

剖検的診断: リンダウ氏病。1) 小脳延髄角に発生せる暗赤色の血管芽細胞腫。2) 脾臓尾

部の毛細血管腫及び頸部囊腫。3) 右腎臓皮質の黄色小結節(副腎腫)。内眼的所見：小脳延髄角を中心とする左右対称性、暗赤色柔軟の腫瘍、断面では多房性の囊胞を形成している。脾臓は頸部より腰部にかけて小指頭迄の数の囊腫形成あり、尾部には超鳩卵大の硬い腫瘍がある。断面には所々出血性の囊胞を形成している。右腎臓の側縁中央に粟粒大灰黄色の結節があり、側面では褐色囊胞状を呈している。

組織学的所見：小脳の腫瘍組織の中央部に大小の囊胞を生じ、内容は空のもの、或は血液を入れているものもある。腫瘍組織は多数の毛細血管或は小血管により蜂窩状に分割され、腫瘍細胞は色質に乏しい小胞状の円形乃至楕円形の核と、胞状をなす中等量の細胞質とよりなり互に網状に連絡している。核は多くは一核時に二核或は一個の巨大核をなす。即ち血管内被腫の像である。又他の部位においては、血管腫の像を呈する部もあり、又恰も副腎腫様の像を呈するものもある。脾臓尾部腫瘍は略同大の毛細管よりなり、紡錘形乃至楕円形の色質に乏しい核を有する内被細胞よりなる。他の部位には海綿様血管腫の像も認められ、又数個の大豆大に達する囊胞相接し一層の扁平な假形上皮で被はれている。

第2例 剖検例 38歳 男子。臨床的診断：小脳囊腫。症状：頭痛、嘔吐、言語障害、頸部痛、睡眠障害、失調症状特に歩行障害、鬱血乳頭及び眼球震盪、脳脊髄液圧亢進。

剖検的診断：1) 小脳左半球更に右半球にも及ぶ超鳩卵大の囊腫。2) 化膿性脳膜炎。

組織学的所見：小脳の血管芽細胞腫。

第3例 手術例 49歳 男子。臨床的診断：小脳半球の血管芽腫。症状：頭痛、嘔吐、睡眠障害、肩胛部痛、言語障害、歩行障害、起立不能、鬱血乳頭、眼球震盪。

組織学的所見：血管芽細胞腫。大小の毛細血管よりなり、大小の巨大核介在しその間に少数の仮性黄色腫細胞を混す。

第4例 手術例 42歳 男子。臨床的診断：小脳腫瘍。症状：頭痛、嘔吐、平衡障害、左右の鬱血乳頭、耳鳴、難聴。

組織学的所見：血管芽細胞腫。毛細血管間に仮性黄色腫細胞、細長き核及び巨大核介在す。

第5例 手術例 21歳 男子。臨床的診断：血管腫囊腫によるマジャンディ氏孔の閉鎖。症状：頭痛、嘔吐、睡眠障害、全盲、脳脊髄液圧亢進。

組織学的所見：血管芽細胞腫。毛細血管間には多数の仮性黄色腫細胞あり、その他の部位に数個の囊腫形成あり。

第6例 手術例 36歳 男子。臨床的診断：小脳腫瘍。症状：頭痛、悪心、嘔吐、小脳症状著明、鬱血乳頭、視力障害。

組織学的所見：血管芽細胞腫。

総括 以上6例中2例は剖検例、他は手術により軽快乃至全快退院している。年令的に見ると21歳の1例を除いては36歳から49歳迄で性別は何れも男性である。発病から退院迄の経

過を見ると最短6ヶ月から4年10ヶ月迄で、死亡例では全経過5ヶ月と2ヶ年である。臨床的症狀を見ると、眼底には定型的な血管腫の像を認めるものは1例もなく、又遺伝的關係も認められない。

本症例の発生部位を見ると、左右何れかの小脳半球に発生したものは6例中4例、小脳延髄角に生じたものは2例で、何れも実質性一部囊腫性である。組織学的には手術例では血管芽細胞腫に属するものが多く、剖検例では一部血管内皮腫の形を示しているものもあり、第1例においては、明らかに重屈折性脂肪を認めた。他臓器の組織畸形としては、第1例の脾臓の毛細血管腫と、頸部に数個の囊腫の形成及び右腎皮質に副腎腫が見出されるのが多いが、第1例の如く毛細血管腫が見出されたのは稀有なことに属する。

143. 悪性化する軟脳膜内皮腫の一剖検例 松岡規男, 篠塚 貢,

米田恭一 (横浜医科大学病理学教室, 耳鼻科学教室)

An Autopsy Case of Malignant Endothelioma of the Menings.

NORIO MATSUOKA, RYO SHINOZUKA, KYOICHI YONEDA

臨床的事項：37歳男子。昭和24年5月右側上顎癌として手術施行、以後ラヂウムを照射す。翌25年11月右側眼窩及頰部痛を訴え、右上顎全剔出を行う。下甲介水腫、鼻中隔左方彎曲、中甲介強度の腫大、出血、右眼球突出し、視力は明暗を辨ずるのみ、同26年2月手術を施行す。手術的所見としては右上顎は手術的摘出しあり、腫瘍は篩骨蜂窩、楔状洞に拡がり脆く、更に鼻中隔の骨膜下及び軟骨膜下に侵入し両側鼻腔に向い強い膨隆を示す。腫瘍は脳底骨を強く圧迫し、脳下垂体も腫瘍に埋没せらる。この腫瘍を能う限り除去す。同年5月右側顔面激痛を主訴として4回目の手術を施行し、篩骨蜂窩、楔状洞内に再発せる部分を搔抓及右眼球摘出を行う。腫瘍は右上眼窩裂に波及せるを認む。術後疼痛消退せず、7月より軽度発熱、嗜眠状、顔貌無欲状となる。脳背髄圧 180~120 mmH₂O、水様透明、微細浮游物 (+), Pandy (+), Nonne (-), 細胞数 12/3, 8月脳背髄圧 420 mmH₂O、微細浮游物 (-), Nonne (+), Pandy (+), 細胞数 1046/3 なり。牙関緊急、食慾不振、悪態症の状態にて10月死亡す。

病理学的事項：剖検診断：1. 右脳底側頭領域下面における灰白質髄様乃至灰白色半透明囊腫状外観を示す鵝卵大略球形凹凸不平の腫瘍形成。2. 該腫瘍の膨脹性発育による右側頭廻転脳底部半球状陥凹。3. 該腫瘍の右眼窩、左眼窩、脳底部下垂体周囲及び篩骨蜂窩及楔状洞より右上顎部に亘る浸潤性発育による超鵝卵大腫瘍形成。右上顎骨大半の手術的摘出。4. 両側肺臓における多数の小豆大乃至示指頭大灰白色境界鋭利なる転移巣形成。5. 心臓褐色萎縮。6. 肺臓水腫及鬱血。7. 肝臓萎縮及鬱血。8. 脾臓萎縮。9. 腎臓中等度潤濁及び鬱血。10. 軽度の大動脈硬化症。

組織学的所見：右脳底側頭部下面の球状腫瘍は大小形態種々な腫瘍細胞群が比較的少ない繊維性結合組織により島嶼状に区劃されているが腫瘍細胞の配列は種々である。即ち内形、楕円形の色質に富む原形質境界の不明瞭な細胞が充実性微密に集簇し、比較的単調な像を示す部を認めるが一般に腫瘍細胞はその集簇の中に多数の大小の円形、長円形、境界鋭利は空隙腔を形成する傾向が著しい。腔の中には淡青乃至淡赤色の無構造乃至微細塵埃状凝固物を容れている。従って腔形成の著明な腫瘍実質島嶼においては腫瘍細胞の配列は網状構造を示し、蜂窩状外観が顕著である。かかる部位において網眼壁を形成する腫瘍細胞の密度は種々であって、その少ないものは一層乃至二層の紡錘状乃至楕円形核を有する。原形質に富む腫瘍細胞により管腔形成し淋巴管に一致する像を示し、腔を圍繞する腫瘍細胞はこれより数層、十数層の肥大、増殖せる内皮細胞腔の充実性集簇えとの移行像を追究することが出来る。球状腫瘍の肉眼的に灰白色透徹の観を示した上半部は組織学的に腫瘍組織の壊死を認めるが大部分この腔内容の滯留によるものである。肉眼的に灰白色髓様の下半部は主として、小なる多数の腔形成による微細蜂窩状構造及び一部充実性腫瘍細胞集簇を示しているが、更にこの下縁に接する脳底部組織に浸潤した約鷲卵大の病巣も大体小腔形成の著しい蜂窩状実質群が多いが、その中に腫瘍細胞の配列、形態に異型性、多型性を示し、明かに肉腫像を示す部分を認める。しかし組織像を主として支配するものは、肺臓における多数の転移巣においても腫瘍細胞の管腔形成傾向は認められるが、原発腫瘍に比すれば著しくなく、腫瘍細胞の退形成が著明である。

以上本例は臨床的に右上顎痛と診断、治療をせられたるも、剖検の結果、軟脳膜より発生せる内皮腫の悪性化せるものにして、一部に肉腫像を認め、頭蓋底より眼窩、上顎に浸潤し更に肺臓に血行性転移を起した比較的稀な例である。

144. 肝及びリンパ節に轉移を起したメニンギオームの一例

所沢 剛

Meningioma with Metastasis to Liver and Lymph Nodes. TAKESHI SHOZAWA

(Dept. of Pathology, Tokyo University)

Recently a case of meningioma with metastasis to the liver and abdominal and mediastinal lymph nodes was seen by me. In a review of the literature I was able to find that this condition had been reported only 11 times previously, (Table I.) and never before from Japan. I am reporting this case because of its rarity.

Case report: The patient was a 35 years old female. Her present illness began with epileptic seizures on February 1950. These continued and she developed headache, visual disturbances, nausea and vomiting. Intracranial neoplasm was diagnosed and on March 30, 1951, she was operated. At surgery a meningioma involving the flax cerebri was found. It was so located that complete removal was

not accomplished. Histological examination revealed that the tumour was type 6 of Cushing's, sarcomatous meningioma. Post-operatively the patient did poorly with recurrence of epilepsy and, subsequently, motor aphasia and hemiplegia of the right side. On 25 September she was reoperated, but she died about 6 months after the first operation.

Autopsy: The autopsy was performed 2 hours after the death. Brain (1400 gr.). An arched scar after craniotomy located on the left frontal part with the defect of the dura mater and the skull (6 by 7 cm.). Many fibrous adhesions were observed between the dura mater and the skull. There was a 8 by 6 by 6 cm. sized mass of firm greyish white partially operated tumour tissue, swelling up in the skull defect, beneath the scar, and it infiltrated to scalp. On its section surface, the tumour with areas of hemorrhage and necrosis displaced the left frontal lobe, invaded in the right hemisphere involving the falx cerebri, and was surrounded by encephalomalacia. The lateral ventricle deformed at the front small and at the behind large.

Liver (1440 gr.); On section surface, the hilus hepatis of the right lobe was involved with a 4 by 3 by 3 cm. sized tumour mass which extended radiately nodulously in the convex, and which had a similar gross appearance to the meningeal tumour mass found in the brain. Another part of the liver was seen slightly icteric. Another metastasis; Two lymph nodes with pea-sized metastasis were found, one in the hepatic and the other in the mediastinal chains.

Microscopical Examination; The parent tumour was relatively vascular, and composed of the bundles of cells running in various directions. The cell was elongated with large oval nucleus containing a large oval eosinophilic nucleolus. Mitotic figure numerous. Bielschowsky staining revealed a network of fine fibres of reticulin produced by the cells of the tumour. The tumour cells infiltrated Virchow-Robin's spaces and produced fine fibres of reticulin and intravascular thrombi of tumour cells were seen.

The cellular pattern of metastatic lesions was identical with that described for the parent tumour. Even in the central region of the metastasis the atrophic liver cells were observed, and at the periphery of the metastasis, the tumour cells infiltrated in sinusoid. Portal radicles were seen to contain tumour cell thrombi in some areas.

Schistosomal granulomata were seen in the liver and ova of the parasite were seen beneath the mucosa of the ileum and colon. Areas of bronchopneumonia were seen in the lungs. Remainder of the organs were grossly not remarkable.

Summary: A case of meningioma with metastases to the abdominal and mediastinal lymph nodes is presented. The tumour was a sarcomatous meningioma (Cushing's Type 6), which is assumed to originate from the anterior falx cerebri. Schistosomiasis of the liver was also found at autopsy.

Table 1.

Reporter	Histological type	Metastasis
Klebs	fibroblastom	lungs.
Lindner	fibroblastoma	urinary bladder
Cushing,		
Eosenhardt	fibroblastoma	lung, right side.
Jurow	fibroblastoma	lung.
Russel, Sachs	fibroblastoma	lung, pleura, abdominal lymph nodes, lumbar lymph nodes.
Hamblett	fibroblastoma	liver.
Russel, Sachs	fibrosarcoma	l. lung, liver, mediastinum
"	fibrosarcoma	pleura
Bromdt	spindelcellsarcoma	liver.
Foot	melanoma	lung.
Ehmark	melanoma	?

145. 脳轉移腫瘍の二剖検例 百井一郎, 植木幸明, 久保田乙夫

(新潟大学医学部病理学教室, 外科学教室)

Two Autopsy-cases of Metastatic Braintumors. ICHIRO MOMOI, KOMEI UEKI, OTSUO KUBOTA

第1例。臨床的事項：35歳の男子。1950年7月中旬頃より頭痛，悪心，嘔吐，眩暈を以て始り，次で歩行障碍，左半身不随，膀胱直腸障碍が現われ，応答の遅延，視力障碍著明となり，8月下旬本学中医科に入院した。入院時は意識明瞭なれど記憶力低下し，左半身の運動不全麻痺，知覚麻痺，起立不能，左顔面下半の運動麻痺あり，舌は右偏し，膝蓋腱反射両側減弱せるも病的反射なく，左側に Stereognosis あり。視力は両側 0.1，鬱血乳頭あり，角膜反射右側稍々遅鈍，胸部 X 線所見に異常なく，血液のワ氏反応陰性，稍々嗜眠性で時に妄想，幻覚がある。脳腫瘍の診断のもとに9月始め開頭術を施行，腫瘍は極めて大きく摘出不可能で試験切除と減圧のみを行い手術を終った。その後漸次衰弱加わり 51年1月死亡せるものである。

剖検的事項：大脳の右半球は膨大して左側を圧迫し腫瘍は前中心廻転を中心として右側頭葉にあり，硬脳膜で被われそれと密に癒着している。脳底に異常ない。唯両後頭葉極間の鎌状膜に雀卵大の腫瘍結節がある。膀胱体膨大部通過の前頭断面で腫瘍は最大の抜きを示し驚卵大で右半球の2/3を領し，頭頂より脳底に亘り中央は鎌状膜に癒着し側及び底部は右側脳室内に突隆している。腫瘍は壊死粘液変性に出血を伴い多彩な色調を呈している。組織学的には乳頭状及び腺様構造の癌腫で腫瘍細胞は多くは骰子状或円柱状の細胞群が絨毛状に増殖し多量の粘

液を含んでいる。広汎な壊死、散在性出血が著明である。硬脳膜結節もこれと全く同じ組織像を示している。肺：右肺中葉の肺門部に雀卵大の稍々軟化せる灰白色の結節1ヶ認められる。ここの気管枝粘膜には一部顆粒状に膨隆している部分が見られる。又右側気管気管枝リンパ節の小豆大に腫脹せるもの2ヶあり、剖面は一部灰白色を呈している。結節は組織学的に円柱状一部乳嘴状構造を示す癌腫である。なおリンパ節もこれと同様の所見である。肝：両葉の表面並に剖面では黄白色、多少隆起せる雀卵大の結節1ヶ及び小指頭大までのもの数ヶ散在性に認められる。何れも中央部が多少陥凹している。組織学的には乳嘴状、充実性或は腺様構造を示す癌腫で肺に見られたと略々同様の像である。腎：左腎前壁中央より稍々下方に半米粒大のリボプラストームを認めた。

以上の脳、肺、肝における腫瘍の組織学的所見より先ず原発巣であるが、最も普通に考えられるのは肺癌の脳及び肝への転移である。腫瘍細胞の分化の程度、壊死巣等よりすれば肺癌の像が最も古いもののようである。なお原発性脳室脈絡叢癌腫は Von Willer, Saxer, Bielschowsky, Unger, Körner, Kaufmann 等により報告されているが何れも他臓器への転移は全く見られない。本例の組織学的所見より脳内癌腫は肺癌の転移であると考えられる。又三腫瘍の組織学的所見が殆んど同一であることより多発性癌腫は否定し得る。

第2例。臨床的事項：43歳の男子。既往症として6歳の時高所より落下後頭部を強打。37歳、前頭部外傷。現症は1951年8月頃より頭痛及右耳鳴を訴え食事と関係なく悪心、嘔吐が現われた。51年4月右視力減退し始め、7月右顔面筋の疼痛を伴う震顫現われ、9月初旬右上肢より始る全身の痙攣発作起り1日1~2回数十分間に及び、又この頃より歩行障害、難聴を来し、次で右視力及左右聴力全く喪失し左視力も著しく低下し9月下旬中田外科に入院した。入院時所見。患者は検査に協力せず不明の点多し。右瞳孔の対光反射消失、左遅鈍、既に萎縮期にある嚙血乳頭、左迷路機能廢絶、右若干残存、下肢の弛緩性麻痺、腱反射一般に低下、脳脊髄圧は臥位550 mmH₂Oである。なお胸部部X線検査は重症のため不可能であった。10月両側性聴神経腫瘍の診断のもとに後頭下開頭術施行す。大槽の高度の拡張ある外両側の内聴神経孔に一致して右は雀卵大、左は小豆大の凹凸不平の Neurinom とは異なる腫瘍を認めた。このうち右側のものはⅦ、Ⅷ神経消滅しおり、左側では神経の萎縮は見られるが明かに存在した。迅速並に固定標本では明に癌腫である。この腫瘍は余りに小さく、麻痺や脳圧上昇を説明出来なかつた。左右腫瘍を剔出して手術を終ったが術後血圧低下し一般状態悪化し数日で死亡した。

剖検的事項：胃幽門の大彎部に手掌大の中央が噴火口状を呈した潰瘍性の腫瘍増殖あり、剖面では大部分膠状を呈している。なお近接リンパ節並に後腹膜リンパ節に転移を認める。組織学的には腫瘍は膠様癌の像を示している（一部腺癌像）。リンパ節は単純癌の所が多い。脳：硬脳膜鎌状部に近く両側小脳天幕部に豌豆大結節2ヶ附著す。大脳穹隆面、脳底並に脊髄には極めて著明な軟膜の潤濁肥厚が認められる。両側聴及び顔面神経基始部には結節の形成は認め

られないが、右三又神経基始部は小指頭大に硬く触れ結節化している。組織学的には脳脊髄共に軟脳膜は彌蔓性に癌細胞の浸潤を示し癌性脳膜炎ともいふべき所見である。硬脳膜の結節は癌性癌像を示し、三又神経束間にも著明な浸潤がある。なお心臓卵円孔は示指通過大に開存している。

本例は胃癌が原発で脳に転移せるものであることはその組織学的所見よりも明かであるが、肺に転移巣が見出されないことからすればこれは開存せる心臓卵円孔を通過して直接脳を侵襲したものと思われる。著しい脳圧亢進は軟脳膜に証明された彌蔓性の癌細胞浸潤に基く蜘蛛膜下腔の閉塞に帰せらるべきものと考えらる。

146. 所謂脳結核腫の総括的研究（脳腫瘍の部分問題として）

浜中徹太郎，金田光雄（東京医科大学病理学教室）

General Aspects of So-called Tuberkuloma of the Brain.

TETSUTARO HAMANAKA, MITSUO KANEDA

臨床的に頭蓋内腔狭窄徴候を呈する広義の脳腫瘍即脳腫瘍の一員として、肉芽腫とりわけ結核結節とゴム腫は軽視出来ない対象であるが、外国にあってはいづれも孤影消然とるにたらない出現を示すに反し、悲しい哉本邦にあってはゴム腫はいざ知らず結核結節（以下便宜上結核腫と果称する）は愕くべき比率をもって真の脳腫瘍を模倣する。Cushing は 2000 例の脳腫瘍中僅かに 45 例即ち 2.2% の結核腫をあけるに止り、Olivecrona は 1,128 例中 19 例即ち 1.7%, Elsberg は 757 例中 9 例即ち 1.2%, Tönnis は 570 例中 7 例即ち 1.2%, Gogel は 540 例中 6 例, Danis は 342 例中 4 例をかぞえるにすぎない。しかるに膝沼の臨床統計は 593 例中 70 例、即ち 10.3% の比率という大なるひらきである。そのよって来る所以のものは遠きにあるのでなく恐らく本邦の結核罹患数の夥しさに求めらるべきであらう。余等は過去 15 年間の結核剖検例を土台にして脳結核腫に関する知見を病理組織学的に整頓して見たいと思う。ちなみにこの研究は脳腫瘍の部分問題として取扱われている。もつとも脳結核腫は必ずしも臨床的に脳腫瘍領域に属するものではなく、その為には結節がある大さを取り且その局在が例えば *infratentoriell* の如く脳圧症候或は局所症状を目立たさねばならぬ。衆知の如く臨床的に脳結核腫は、脳腫瘍症状を示すものの他に、延髄球麻痺として、或は併存する脳膜炎に隠蔽され、或は脳炎の不定の症状を伴って出現する。まづ最初に検査材料に関する基礎的成績をかいつみんで総括的にのべ同時に簡単な考按をこころみたい。別表に示す如く 15 年間の結核剖検例総数 457 例中脳結核腫は 21 例認められ 4.5% の比率を物語る。1935 年の 34 例中 4 例が最も多く、1933 年の 42 例中 0 例が最も少く、概ね 20 例に 1 例の割合で各年あまねく散布する。年齢と性別について：最若年者は 8 ヶ月、最老年者は 51 歳であるが、2 例を除き

全て 30 歳以下、しかも 75% に当る 15 例はいづれも 16 歳→30 歳の間に位する。5 歳迄が 3 例、10 歳迄が 1 例、11→15 歳の間は皆無で、16→20 歳が 6 例、21→25 歳が 3 例、26→30 歳が 6 例となる。男女の比は大体 3:2。結核腫の大きさについて：大きさは不同で小児手掌大乃至鶏卵大より米粒大乃至粟粒大に亘って多様であるが、普通は母指頭大乃至豌豆大とみてよい。単発或は多発性及びそれと大さ、年齢、部位との関係について：21 例中単発孤立性が 8 例、数個迄の多発性が 7 例、極めて多数の結核腫を散在せしめたものが 6 例あつた。最も多発した例は既に小川が報告した Jackson の嚢嚢を主徴とする 25 歳の男性にみられた 18 個の結核腫の例である。さて単発多発と大さ、年齢、部位との相関に一言するならば、孤在結核腫は概ね平均の大きさより上きわり常に胡亥大以上、多発結核腫は平均して米粒大以下のものもあれば、大小様々のものもある。年齢並に局在性と孤在多発との間には直接の極立った規則は見出せない。孤在結節は常に集合結節である。発生部位（局在）について：大脳を侵すもの 13 例、小脳は 10 例、橋が 2 例、中脳延髄脊髄各 1 例であるが、大脳における局在単位を各葉、脳底核、島、海馬角の如くに分ち小脳をその単位と並列せしむるならば、小脳 10 例に比し大脳では脳底核や側頭葉が各 3 例を示すにすぎず他の全てはせいぜい 1~2 例、つまり小脳が如何に脳結核腫の好発部位であるか一目瞭然であろう。大脳—小脳、或は大脳—橋といった工合に部位を別にして多発したものは 21 例中 6 例であつた。小脳結核腫について：古来小脳と脳結核腫との緊密な関係は指摘されている。余等の研究例を基盤にこの問題について概観してみる。総数 21 例中 10 例が小脳結核腫で、その 80% は 20—26 歳の間に認められ、10 例中 7 例は完全な小脳孤在結核腫例、しかも不思議にその 6 例は小脳左半球を占居していた。一般に小脳結核腫は小脳にのみ孤在する結節例として発見され、時あつて小脳内で多発する場合や他領域と多発性をわかつ事がありうる。何故小脳が好まれるか、恐らく動脈循環路の解剖学的要件に基因すると思ふべき結核性変化を呈せず脳の所見を唯一最大の手掛りとするものが 2 例見られ、多くは肺に主として細菌性増殖性変化を示し同時に全身各所に粟粒結核症を惹起している。脳膜炎との合併は約半数例に陽性、典型的な滲出性病変の著明なものには完全に脳結核腫は見出されない。空洞を形成した陳旧な慢性結核症或は比較的新しい崩壊性肺結核いづれも 20 例の総脳結核腫中では例外所見にすぎなかった。ゴム腫との比較に指向された脳結核腫の組織学について：抄録の関係上ここではゴム腫との対決見地で組織像を個条書きにきとめる。孤在、集合結節間の差違はふれぬ、脳結核腫にあっては、乾酪化巣中の壊死血管のかつこの増殖がより弱く、固有肉芽中の proliferative Capillaritis はより微弱但し小血管の fibrinoid の変化はより強く、エオジノフィルは遙かに乏しく形質細胞は思つた程乏しくない。肉芽の態度として網状細胞性の組織球形増殖が背景により明かで、その血管充血は遙かに強い、細網線

維化乃至膠原化はより微弱、線維芽細胞の活動は勿論はるかに劣る。巨核は殆んど欠く事がない。グリア間葉性器質化は乾酪化の激烈さの為かゆるやかに進行する余裕なきものの如く、ゴム腫におくれ、従つて外接する脳組織の崩壊はむしろより弱く又その毛細管炎も同じくより明らかでない。周辺のグリアの全般的刺激増殖は反えて明瞭である。肉芽中の血管炎の諸相も兩者の間に相違が見逃せない。

147. 肉腫性変化を來せる Recklinghausen 氏病の一例 米沢高明

(金沢大学医学部病理学教室)

A Case of von Recklinghausen's Disease Which Assumed the Shape of Sarcoma. TAKAAKI YONEZAWA

皮膚神経或は一乃至二の深部神経に多発する Recklinghausen 氏病は稀れではないが、著者は深部神経に多発し、しかも肉腫様変化を示した症例を経験したので報告する。

臨床記載より： 51 歳、女、21 歳頃より約 30 年にわたり項部、上腿、下腿等に指頭大乃至鳩卵大の腫瘍が散発性に多発し、特に近年項部のものは次第に増大し、嗅覚不全、視神経炎、対光反応遲鈍、眼球震盪、軽度の眼球突出、右軽度の難聴及び耳鳴、舌の右側偏在、角膜反射緩慢、咽頭反射及び味覚障碍、無力感、記憶及び指南力の障碍、失調歩行、四肢の弛緩麻痺、知覚及び痛覚障碍、直腸及び膀胱障碍等を現わし、次第に全身衰弱強くなって死に至った。

病理解剖学的診断： 1) Sarcomatosis： 脳底、項部、左第三肋骨、右第三腰椎後根、第四腰椎右前、頭部、左上腿（坐骨神経、その分枝）、左下腿。 2) 左右肋膜一部線維性癒着。 3) 左右肺臓乾酪性肺炎一部結節性結核。 4) 気管支淋巴節粟粒結核。 5) 気管、喉頭、腸結核性潰瘍。 6) 肝臓靜血及び末梢性脂肪沈着。 7) 副脾。 8) 軽度の浮腫。 9) 痔瘡。 10) 腹壁の手術瘢痕。

腫瘍の肉眼的所見： 腫瘍は脳底部、項部、左第三肋骨部、右第三腰椎後根部、第四腰椎右側部、頭部、左上腿部（坐骨神経、その分枝）、左下腿部の各所に存し、脳底部腫瘍は相対する頭蓋底とは密に癒着をなし、右側の副神経及び舌下神経は共にその中に埋没して存し、小脳の虫隆起、小脳扁桃は圧迫されて扁平となる。坐骨神経及びその分枝に存する腫瘍は各神経の走行に、又右第三腰椎後根部の腫瘍は脊髄後根の部に一致して渾然たる略球状の腫瘍として認められた。他の腫瘍の神経関係は不明である。腫瘍は周囲との境界は略明確で灰白色の薄き結締織膜に包まれ、大さは梅実大乃至手拳大、割面では一般に灰白黄色の充実の組織が認められるが所々大小様々な囊胞を形成し、甚しきは腫瘍が全く囊胞で占められている。各囊胞内には膠様物或は暗赤色流動血、同色軟凝血を容れている。

組織学的検索を行うに何れの腫瘍も殆んど同様の構造を呈し、かなり複雑な腫瘍である。腫

瘍細胞は或る部は細胞成分密に排列し、或る部は粗の排列をとり、更に囊胞を認める。細胞成分に富む部においては核は渦状或は帯状排列をとり、紡錘形、楕円形、多角形を呈し大小不同、核質は一般に乏しく網状乃至顆粒状で、殆んど核小体は認められない。胞体の境界は甚だ不鮮明である。粗の排列をとる部は細胞は互に網状に連りその核は淡明で大小不同あり、囊胞は主にこの部にみられ内壁は内皮細胞乃至上皮細胞と思われるものは認められない。内腔には血液細胞を認める。腫瘍細胞間には **Van Gieson** 染色では黄染する多数の線維を認める。間質には不規則に走る密集した膠基線維認められ、硝子様物質沈着し、**Van Gieson** 染色では鮮紅色に染りこれが分枝して繊細な線維となりて渦状或は帯状排列をとる部に侵入しているが、腫瘍内部では膠基線維は減少し全くこれを認めない所が多い。腫瘍内には細小血管及び小血管の新生概して著明で、血管の多くは拡張し或は管壁肥厚し又硝子様変性に陥っている。所々に組織間には大小の出血及びヘモジデリンと思われる黄褐色の色素沈着を認めた。**Bielschowsky** 氏神経原線維染色では腫瘍実質周辺部に黒褐色の神経軸索を認め、軸索は一般に太く辺縁は鋸状を呈し、その走行不規則で軽き螺旋状をなすものあり、腫瘍中心部に至るに従い漸次消失す。**Weigert** 氏神経髄鞘染色では多数のすでに変性に陥れる有髄神経線維を証明し得た。神経線維は主に被膜の近く或は囊胞の近き部に検出され、線維は嚢状腫脹或は顆粒状に変性している。**Weigert** 氏神経膠線維染色ではこれを検出し得なかつた。

本腫瘍は夫々独立して多発性に生じたものか、いずれかが原発で他は転移かの問題に関しては私は **Recklinghausen** 氏病一般の性質に準拠し、一応多発性と考へたい。しかして個々の腫瘍は被膜を被り周囲に対し、浸潤性発育を遂げている像は観られないがその各々は前述の如く形態は大、組織像において細胞成分に甚だ富み、その細胞形態にかなりの異型が認められる所より悪性化を来したものと看做すものである。本症例は大家、関口、菅、岩藤、**Verocay** の述べる肉腫性「ノイリノーム」に一致するものと思われる。

148. 悪性脊索腫の剖検所見 野口能正、井出二郎、武井虎之助

(東京医科大学病理学教室)

An Autopsy Case of Malignant Chordoma. NOSEI NOGUCHI, JIRO IDE, TORANOSUKE TAKEI

余等の教室において輯集した多数の脳腫瘍の裡で転移を招来した悪性脊索腫は本例を以て最初とする。その稀有性のみにかかわる意図にすぎないが局所剖検例の不備をかへりみず中枢神経系の所見を概略したいと思う。

患者は21歳の男性(中国人)、全経過8ヶ月、初発症状は水泳後に突然覚えた頸部並に肩胛部の刺戟様疼痛で、爾後3ヶ月半は医治を乞はず、初めて整形外科を訪れた時は既に症状は可

成見事に揃っていた。Myelography によって頸椎 IV~V の間の脊髓圧迫現象を確める。血液ワ氏反応陰性。髄液は Nonne-Apelt (+), Pandy (+), 撓動 (-), 梅毒反応陰性、脊髓圧迫に基く典型的臨床症状は省略する。程なく Laminectomy 施行。頸椎 IV は正常なるも V の椎弓部には赤褐色の肉芽様組織が数 mm の厚さに認められ、のみならず椎弓や棘突起根部のカリエス様骨破壊が目立つ。手術剔出肉芽様新生物を試験的に検索した結果、恐らく脊索腫に間違いなしと判断した。Nitrogen Mustard 5 mg 4 日間隔に全量 20 mg 投与。術後 1 ヶ月して顔面神経ついで三叉神経に麻痺が出現し、とくに sublingualis につよかった。舌のもつれ感、味覚障害を伴う。まもなく頭蓋頂部に鳩卵大の硬い腫瘤を発見し、圧痛を訴う。レ線所見で腫瘍による骨侵襲を確定す。該腫瘤を穿頭術によつて剔出す。臨床症状より腫瘍は頸椎、頭蓋骨のみならず、脳底部並に脳穹窿部にも存在せらるんと予想された。果して剖検の結果生前の予想の如く転移性の悪性脊索腫を確認する事が出来た。中枢神経系以外の検査は事情により行えなかった。

肉眼所見。Laminectomy を受けた頸椎部を改めて仔細に観察したが手術的に殆んど完全に増殖物は取り去られ腫瘍残存をみない。頸椎 III~IV の棘突起は全て取除かれている。頭蓋腔内腫瘍は多数あり原則として硬脳膜に座居し骨質を破壊する代りに脳質には侵入していない。

(1) Clivus Blumenbachii に出血性柔軟な丸で膠様の感触を与える栗実大の結節が 1 個あり頭蓋底骨を直接侵蝕する。(2) 右の para sagittal 硬脳膜外に親指頭大の全く膠様な光沢をもつ表面小顆粒状の結節が 1 個、(3) 脆弱な微細顆粒状の表面を示す同様の結節が左の para-sagittal 領域に 1 個、(4) 左前側頭葉域の硬脳膜外に扁平な出血性の表面絨毛状の腫瘍の附着があり、(5) 同様な新生物は側頭葉の右後方にも 1 個所みられる。(6) 頭頂部皮下に胡桃大の一見ゲラチン様の表面顆粒性結節があり頭頂骨を強く侵蝕する。結局頸椎部をのぞいて彼上の 6 個の結節が多発していたわけで、原発性多発性腫瘍とみなすのは無理であり、転移現象と解して差支えない。それは組織学的に確認されよう。なお側頭葉前極脳底部の腫瘍による圧迫は勿論のこと clivus 部の腫瘍に基く V, VII, IX の脳神経起始部圧迫は見逃しえない。腫瘍の外観がゲラチン様の光沢と硬度をもち表面が屢々小顆粒状を呈した事実は通常腫瘍を識別させるのに少なからず役立つた。

組織学的所見。clivus 部と硬脳膜外に散在せる一群の他に頸椎を侵したものと都合部位的に 3 腫瘍に分て記載したい。

clivus 部の主結節：僅少な粗大膠原性の隔壁により区劃された腫瘍胞巣は、特有な粗松な水腫性或は mucoid の基質の中に網状、索状、乃至合胞状に蟄集したむしろ小型の細胞からなり立つ。個々の細胞は中等量の色質をもつ小円形核と割合エ嗜好性の輪郭不鮮明な原形質を示し、原形質境界は直ちに基質の mucoid の物質に接する。尤も大部分は chorda cell に相応しく、特有な chorda ground substance の中に包埋され原形質内に糖原その他をふくんで

一見泡状の外観を呈す。しかし稍未分化なものには原形質の固有の泡状化がなくかえって濃縮し、糖原も粘液をも欠き胞巣は充実性でいささか異型的である。一般に甚しく核にとみ、所によつて核の多型性甚だつよく核崩壊に傾く。核分割像は思つた程でない。粘液染色によると豊富な基質は全て淡紅紫色にそきる。勿論明らかに粘液陽性の細胞も少くない、mucoid の基質中には既存の血管から放散した線細な銀線維を認めるが、基質自体が著明に細網線維性に貫ぬかれたとはいえない。

硬脳膜に座居せる多発腫瘍：本質的に主腫瘍と異ならないが、屢々核の多型性が高度で多核乃至巨核も散見される。核変性も依然強いが所謂印環細胞形成も目立つ。いう所の katos-tomus の chorda cell に似た chorda-fibrils は、銀線維の所見では、普通の細網線維と染色性が稍異なるようであった。細胞内線維と銀線維とは同一のものといいきれない。

頸椎部手術剔出腫瘍：主腫瘍にみた未熟な充実性胞巣は殆んど覗えず、大半は chorda cell に特有な胞体の空泡化を示し糖原乃至粘液を含み、核は半月形で胞体縁辺に圧迫され、一見視野は脂肪組織又は粘液腺の集りを彷彿とさせる。基質の性状はいづれにも共通で chorda ground substance に他ならない。敍上を要約して、本例は極めて稀有なる転移形成性悪性脊索腫とみなしたい。組織像に準ずる限り、単なる多発性腫瘍というよりも主腫瘍の悪性度によ因する転移現象と考えるのが妥当であろう。

149. 轉移形成性縦隔髓上皮腫の一部検例 田中 貢

An Autopsy Case of Metastasizing Mediastinal Medulloepithelioma.

MAKOTO TANAKA (Cancer Institute)

Malignant neuroepithelial tumors are rare. They are most frequently encountered in the retina, occasionally in the spinal cord and rarely in the cerebrum. A few cases of teratomas including such tumor elements have been reported in the literature. Their occurrence in relation to the peripheral nerves seems to be an exceeding rarity. A brief photographic presentation of a mediastinal neuroepithelioma was made by Okabayashi.

Clinical course: Y.K., a man aged 23 years, got "pericoronitis" of the right third molar of the mandible with granulation formation 9 months before death. On biopsy the granulation was diagnosed as a reticulosarcoma. Resection of the tumor and postoperative radium irradiation brought complete cure to the locus. The right side neck and infraauricular regions became swollen after a month. Biopsy from the side neck showed presence of degenerating reticulosarcoma. Roentgen irradiation (total doses 3,000 r) effected disappearance of the tumor. Lumbago, compression pain upon the thoracic back bone, paralysis of the lower half of the body with anesthesia, and hydrothorax developed gradually. The

patient died from dyspnoea and debility of the heart. Blood picture showed moderate anemia. No sign of an intracranial tumor was observed through the whole course.

Autopsy findings: 1. An about goose-egg-sized, soft medullary tumor of the left anterior mediastinum, partly necrotized, attached to the left upper lung lobe and the heartsack, but free from the paravertebral region. 2. A walnut sized necrotic metastasis in the left upper lateral of left lung. 3. Numerous tumor nodules of the parietal and visceral pleura on both side with severe hemohydrothorax. 4. Very remarkable diffuse and nodular infiltration in the pre- and paravertebral regions. Occasional osseal destruction of the vertebrae. Medullary extradural growth with compression myelitis. (Th. IV) 5. Metastases of the posterior wall of the abdominal and pelvic cavity, especially along aorta abdominalis and a. iliaca dex. 6. No remnant of tumor in the treated areas: fibrous scarring and necrosis of the right mandibular focus and a goose-egg-sized irradiated scar in the right side neck, without tumor cell. 7. Marked atrophy of the femur marrow with almost disappearing hemopoiesis and scattered tumor metastases. 8. Marked general emaciation and anemia. 9. No edema or general hemorrhagic diathesis.

Microscopical findings: The tumor is highly cellular, composed mainly of small cells of rather uniform size and shape, round, pyriform or elongated with scanty cytoplasm. Occasionally embedded in these diffusely arranged small cell masses, groups of cylindric epithelial-like cells appear, showing remarkable formation of typical rosettes, neuroepithelial tubules and pseudorosettes. The two types of cells are closely related to each other. The nuclei of the both types of cells are oval or round and rather hyperchromatic with prominent nucleoli. There is a narrow ring of faint pink-stained cytoplasm surrounding a nucleus. In the cylindric cells, cilia can usually be demonstrated. Delicate argyrophilic fibrils are not seen with Bielschowsky stain. Definite teratomatous tissue element was not noted anywhere.

Discussion: No other types of neoplasms but medulloepithelioma are compatible with above the histocytologic findings. Neuroepithelial rosettes and tubules with medulloblastic cells surrounding them present a unique, characteristic feature of the tumor. Extracranial neuroblastic tumors originate most often from the sympathetic nerves especially from the sympathetic ganglions. Such is also stressed by several authors in relation to a mediastinal neuroblastic tumor. Location of the tumor in the anterior part of the mediastinum in our case makes such explanation rather difficult. But, frequent incidence of teratoid tumors in the anterior mediastinum might make it not improbable to suppose a hamartious embryonic nerve tissue as the origin of such tumor in this location.

The first clinical manifestation at the mandibular region and absence of fluorographic shadow at the time of casual observation do not necessarily exclude the mediastinal region of this tumor. First, the mandibular region has never been a site of such type of tumor, and second it might more probably be one of many

bone marrow metastases that first showed up. Furthermore the anterior mediastinum may often be overshadowed by the heart and large vessels, so that a small primary focus may be passed unrecognized. It may be wise not to draw a definite conclusion concerning the origin of this tumor.

Clinicopathologically this tumor seems to give a warning in diagnosing a reticulosarcoma, which is especially radiosensitive. (文部省科学研究費による)

150. 右胸部交感神経索より発生した交感神経母細胞腫の一部検例

今木重雄 (京都府立医科大学病理学教室)

A Case of Sympathicoblastoma from Truncus Sympathicus Dextra.

SHIGEO IMAGI

1870 年 Loretz が初めて上胸部の交感神経節において、神経細胞及び神経繊維を主要成分とする腫瘍を記載して以来、各種名称の下に報告されているが、本腫瘍は極めて稀に中枢神経組織内にも発生する外、頸部、胸部、腹部及び小骨盤内交感神経節を初めとして、特に腎上腺髓質内等の交感神経末梢部に好発する。本腫瘍の組織発生及び形態学的特徴等はなお不明の点が多い。

臨床的事項： 患者は 42 歳男子にして、家族歴、既往症共に特記すべき事項なく、約 2 年半前にレントゲン集団検診によつて、右第 IV, V 肋骨の欠損を指摘され、外科にて受診、精密検査の結果、肋間結核並に肋骨カリエスの診断の下に肋骨切除術を受けた。当時右胸部に軽度の神経痛を訴えた他に特に自覚症状はなかつた。外科的手術の結果、肋骨内側組織は特に髄様灰白色の腫瘍組織で、結核病巣は認められず、周囲組織の一部の病理組織学的検査によつて、交感神経母細胞腫と診断された。故に 1 ヶ月後に腫瘍及び右胸部交感神経索の切除手術を施した。4 ヶ月後にはブラウン、セカール氏症候を呈し、次第に下半身萎縮及び全身衰弱、高度の褥瘡により昨年 9 月 21 日鬼籍に入つたものである。

病理解剖学的所見： 体腔中等栄養不良で腹部稍々膨満し、両下肢は強度に萎縮、仙骨部、膝部、足趾部に著明な褥瘡が認められた。両足趾は特に強度の浮腫を呈していた。腹腔内には黄色稍々潤濁せる腹水を認め、両肋膜腔は纖維性で癒着していた。胸廓は第 III 胸椎脱臼し、その下部より肋骨に沿って堅い腫瘍が索状に主に右側へ拡がっていた。左交感神経索は異常を認めず、右交感神経索は外科的に腫瘍と共に切除せる為認められなかった。腫瘍の硬度は堅く、断面は髄様灰白色で粟粒大の壊死巣が散見せられた。右肩胛骨と胸廓は腫瘍によって融合し、脊椎腔には腫瘍の浸潤を認めた。心臓は両心房心室の拡張、大動脈瓣、僧帽瓣、大動脈起始部及び鎖骨下動脈は軽度の硬化を認めた。左肺肋膜は纖維性に肥厚し、特に肺炎部に被覆様硬結があった。左肺断面は下葉は浮腫性で、指圧により細気管枝から褐色滲出液を圧出し、気管枝

壁は強度に発赤していた。右肺剖面は貧血性浮腫性で上葉肺門部近くに拇指頭大の白色結節を認め、主気管枝の上部に一致して、気管枝腔を外部より圧迫、内腔を閉鎖していた。その周辺部の肺実質は拡張不全を示し、上述白色結節の剖面は髄様灰白色の腫瘍の転移巣であって、軽度の粘液変性を認めた。両側腎臓は少々大きく、表面に数個の豌豆大から貨幣大の白色腫瘍転移を認めた。脾臓は少々大、剖面自家融解していた。肝臓は軽度の肉豆蔻様肝を呈し、胆嚢には豌豆大黒色ビリルビン結石を認めた。脾臓は著変なく、大動脈弓、胸部大動脈の内膜はアテローム性動脈硬化症を示していた。膀胱粘膜は貧血性で罌粟粒大白色結石を認めた。左腎上体の大部分は腫瘍の転移でしめられ、髄質は白色、境界は暗赤色出血性であった。右腎上体は同様所見を呈していた。脳及び胃腸には著変が認められなかつた。

病理組織学的所見： 胸郭の腫瘍組織内には神経細胞が密集し、細胞の形は単一でなく円形乃至楕円形で、互に圧迫して多角形を為し、又は多極性の細胞もある。腫瘍細胞は大形で其の中で大小不同が見られる。腫瘍細胞は大体三種に分けられ、可成りの原形質を有しクロマチンに乏しい水泡性の核及び核小体偏在せる少々小形の細胞と、円形にしてクロマチン網に富み濃染する核を有して殆んど原形質の見えない細胞と、更に原形質が多く多極性の細胞とがある。核は水泡状で核小体の明瞭なものが多い。その他核は多くは1個であるが、2個以上の核を有する細胞も可成り存在している。これ等大小神経腫瘍細胞は小血管、毛細管を伴う繊細なる結合繊維によって纏絡されてをり、その結合繊維と共に無髄及び有髄の神経繊維が錯綜して束をなして走っている。其他腫瘍細胞が密集して、Rosetteを形成し、或は神経繊維束及び結締組織繊維によって腫瘍細胞の細胞索、細胞群に分割して、仮性蜂巣状構造を示している部がある。これ等の内に散在性に壊死巣を認める。即ち交感神経母細胞と見做す可き透明なる水泡状核を有する大多數の細胞及び更により分化の進んだ交感神経細胞とこれ等の細胞を囲む神経繊維とから成立つている。右肺における腫瘍の転移部は気管枝及び血管周囲の間質は肥厚繊維性となり、上記腫瘍細胞が増殖し、所々に壊死巣を認める。間質の血管壁肥厚し、血管腔の充血を認める。腎上体は殆んど皮質、髄質の像を認めず、同様に腫瘍細胞の増殖及び仮性蜂巣状構造を認める。腎臓は両側共に自家融解強い。心臓は心筋の萎縮を認め、肝臓には鬱血があって肝毛細血管拡張し赤血球を充たし、又赤血球は肝細胞間に滲潤し、肝細胞萎縮して間質の結締組織細胞増殖している。肝臓は脾臓の軽度の鬱血、脾臓は著変認められない。用状線は軽度の硬化及び萎縮があって、睪丸は実質少々萎縮し、胃、小腸、大腸及び脳には著変は認められない。

本例はクロマチンに富み濃染する円形核或は水泡状にして核小体明らかな円形核を有する大小不同の交感神経母細胞及び神経繊維とより成り、浸潤性に増殖した右胸部交感神経索より発生した交感神経母細胞腫に属す可きものと考えられる。

151. 副腎髓質の神経芽細胞腫の一部検例 八十島信之助, 吉井隆博

(東京都監察医務院, 日本医科大学病理学教室)

An Autopsy Case of Neuroblastoma of Adrenal Medulla.

SHINNOSUKE YASOJIMA, TAKAHIRO YOSHII

副腎髓質腫瘍(以下 T は腫瘍の略)は一般に少いがその悪性 T の Neuroblastoma (Nb) は髓質 T では発見が最多く、大抵幼少児(1.5~3 歳位まで)に見られ Farber (1940) は小児悪性 T 301 例中の 40 例は Nb だといひ、小児期悪性 T としては臨床的にも重視すべきである。しかし T 全体としては Nb 発生は稀で又早期転移傾向が大きく剖検時広汎転移を見る事が多い。本例は急死した生後 2 ヶ月半の女児の剖検時に偶然発見せられ、転移は肺に半米粒大 1 ケを見た外にはなかった者である。

生後経過: 2 ヶ月半女児、昭和 26 年 2 月 12 日、正常分娩、体重 3.3 kg の成熟児、母乳栄養、生後 3 日目、16 歳の兄が腹上に転倒、乳児は顔 蒼白泣く事も出来なかった。生後半ヶ月より哺乳量減少、1 日 2 回位の吐乳、緑色便が現われ急死迄続く。生後 1 ヶ月より四肢少々細くなり腹部は軽度膨隆し少々硬い、その頃より睡眠中突然物に驚いた様に身を顫はせ鋭く泣き、同時に吐乳する事あり。背負つたり、手で腹部を圧迫すると気嫌が悪く泣出すが他の時は大体元氣であった。死の 10 日前から 2 回の強直性痙攣(ひきつけ)あり。第 1 回は死亡 10 日前入浴時、口唇等にチアノーゼを伴った発作あり、2 回目は急死前夜入浴中前回同様の発作あり。両回共頭部を冷し 2~3 分で回復す。その夜哺乳後就眠し、翌朝昭和 26 年 5 月 1 日 5 時、出血を出して死亡。同日午前 10 時 15 分剖検。

主要解剖所見: 腹腔を開くに、腹膜、臓器位置異常なし。唯左副腎に雞卵大略々球形の腫瘍を認め(5.5×4.9×3.7 cm, 60 gr)、左腎は圧迫変形され、その上前部が扁平化する。この腫瘍は周囲組織と弛く線維性に癒着し、剝離容易。表面線維性被膜で被れ、平滑。暗赤色の腫瘍色調が透見せられ、上極部に黄色の副腎皮質が残存し次第に薄い膜様状態となり腫瘍被膜に移行す。硬度均等に弾力性軟、剖面は残存副腎皮質部は判るが、その他の部位に副腎髓質様部を見ず、腫瘍実質は一部灰白色、これに不鋭界状浸潤性出血巣が腫瘍全体に暗赤色地図状に拡がる。壊死軟化等はない、周囲リンパ腺の腫脹もない、なお外観上及剖検上著明な畸型なし。

主な剖検診断: 1) 左副腎の雞卵大腫瘍、2) 副腎腫瘍に依る左腎の圧迫変形、3) 両側肺臓の鬱血水腫及一部の出血、4) 右肺下葉前面中央部表面の半米粒大灰白色の転移結節形後及右肺上中葉開分葉不全、5) 両側肺胸膜の点状溢血簇生、6) 心臓卵円孔の小豆大開存及流動性血液。等で肺の小結節以外には骨部等には転移を見ない。

左副腎腫瘍の組織像: 間質線維の發育微弱な富細胞性組織で出血が強く、組織半部(所により 2/3 以上)は出血性浸潤巣になっておる。大体極少量の細線維を伴う細血管が不規則に交

錯して不正小網眼を区別し、この小網眼内に T 細胞が不正小胞巢状又は稍々不正索状に集合する。出血は主にこの小胞巢内に見られ中央の脱出赤血球群を胞巢周辺の 1, 2~3 層位の T 細胞が囲んだ配列の像が多いが、出血強き部では広汎な出血巢内に間質細血管が断片状に T 細胞が小集合状に散在した所も往々ある。赤血球染色は良好で血鉄素沈着はないから新鮮な出血と見るか或は赤血球崩壊が起らない特別の状態が考えられる。壊死巢はない。円形細胞浸潤は一般的にはないが少数の稍々広い間質部にはリンパ球を主とする中度の浸潤を見る。網眼内に T 細胞は軽度粗開状に或な密在状に充満し甚だ富細胞性に見える。リンパ球の約 2 倍位迄の小さな不正円形卵円形で胞体は甚少いか殆無く周界も不明だから裸核状に見える。核は円形、卵円形で染質多量濃染するが一部稍々淡染の者もある。核仁はなく分割像も殆見ない。核は甚だ均等状で多形性はない。網眼内には更に甚細い軟弱状のカビの様な線維が多数に T 細胞と混在する。この細線維は H-E で甚淡赤染、v. Gieson 氏法で甚淡赤褐染又は淡黄染、Azan 氏法で甚淡褐染一部は弱青染状の軟弱細小な者で、鍍銀法では一部は淡灰染するが殆不染、藤田氏軸索染法では淡黒、淡灰色、Bielschowsky 氏軸索染法で灰染、線維素染色で甚淡紫染、果嶋法髓鞘染法で淡青染する。この細線維に判然たる神経線維像はなかった、Rosette 像は少、中数に見たが神経細胞や梨子状細胞は認められなかった。右肺下葉肋膜直下の半米粒大結節の組織像も同様なるが、出血や Rosette 形成は見ない。

総括：種々の点から本例は副腎髓質原発 T と考えて良い。髓質 T の一般的分類は 1. Neuroblastoma (Nb). 2. Ganglioneuroma. 3. Pheochromocytoma に分ち 1 は未熟型、2, 3 は成熟型良性とする。Ackerman は 1 と 2 の混合型 (移行型) を附加する。Anderson は 1 を a) Sympathicogonioma と b) Neuroblastoma (Sympathicoblastoma) に細別し a) は甚未分化状で Rosette はあるが神経細線維はないとする。しかし形態分化の程度は同じ T でも平等でなく種々異なるから、實際的に細別は難しく a) b) を Nb に一括する人が多い。本例は年令、組織像から Nb と見て良いが、細胞は甚未分化状で混在細線維を Karsner は恐らく神経細線維としておる。本例は Nb でも未分化状は強い。Nb を転移状態から Pepper 型 (早期に肝に広汎転移) と、Hutchinson 型 (頭骨、硬脳膜長管骨、往々肺に転移) に分け P 型は右腎に H 型は左腎に好発といわれ、本例は H 型かも知れないが、この両型の区別は現存多くの人々は認めていない。

152. 副腎髓質のクローム親和細胞腫の一部検例 西井 烈、竹村玄達

(東邦大学医学部病理学教室)

An Autopsy Case of Pheochromocytoma of Adrenal Medulla.

RETSU NISHI, GENTATSU TAKEMURA

副腎髓質腫瘍 (N.M.T. と略) は稀なるが、未分化型の Neuroblastoma (Nb) は往々見ら

れ成熟型の Ganglioneuroma (Gn) や Pheochromocytoma (Ph) は一層稀で Nb は幼小児 (大抵 4 歳以下) に多く甚悪性だが, Gn や Ph は良性で転移もなく普通成人に見るが, Ph はやや若い人 (中年以下) に多い。

本例は 21 歳の男で生前高血圧や交感神経系機能異常を思わせる症状があり, 剖検後 N.M.T. があつた。クローム親和性が確めてないが, 臨床所見, 解剖像から Ph と考えた。

臨床所見: 21 歳, 男。昭和 24 年 9 月 (死前 14 月) 頃, 左胸痛, 圧迫感, 呼吸困難, 倦怠感運動時心悸亢進あり, テンカン様発作は年末頃からあり, 25 年 2 月頃からメマヒ, 失神が時々起る。26 年 6 月 14 日入院後の経過は耳鳴, メマイ, 頭痛, 悪心, ケイレン発作等がくり返され, 右側腹腔内に鶏卵大腫瘍触知, 視力障害もあり眼底検査で乳頭やや充血, 動脈脈管細い, 上腹部膨満感, 下腹部疼痛, 10 月 12 日心音微弱となり死, 生前動脈脈管は硬化状に触れ, 入院後 3 ヶ月間の血圧は最大 221—180—160 位, 最小 154—140—112 位で, 死の 2 日前は最大 140, 最小 80 位で末期になる程減少しておる。尿は蛋白少量, 赤白血球, 上皮等+, 円柱-, 糖土, 高血圧, 蛋白尿, 血尿, 視力障害等から慢性糸球腎炎, 腎炎性網膜炎の診断が下され, 副腎腫も判つていたが Ph を考えられなかったらしく, Hyperadrenalem の臨床検査は特に行われていない。

主剖検像: 1. 左副腎過鶏卵大腫瘍, 2. 左心室求心性肥大 (278 g), 3. 軽度の大動脈及び全身動脈系硬化, 4. 腎萎縮 (左 85 g, 右 68 g) と中度石灰化及び高度血鉄沈着, 5. 脾萎縮と中度の血鉄沈着, 6. 肝ウツ血と中度の血鉄沈着, 7. 左頭骨壁菲薄化とその部硬膜癒着等。

フオルマリン固定後の左副腎腫瘍所見: 過鶏卵大 (5.5×5.5×4.5 cm 約 70 g) の球状, 外表は粗結合組織膜が緩着しこれを剥ぐと約 1 mm 前後の滑沢灰白緻密線維膜密着で完全包圍, その後面の約半周に亘り長 6, 幅 1 cm, 厚 1 mm 位の帶黄色の圧扁状副腎が細長く密着し, 一部は被膜と鋭界, 一部は不鋭界移行状, 剖面殆全部は充実状暗赤褐色髓様やや軟で間質線維索發育は微弱, 約中心部に拇指頭大不正細長 (4×1 cm 位) の灰白やや硬い部と其に接し小指頭大, 少し離れて大豆大囊胞 1 ケあり。

組織像: 被膜は緻密硬結状の結合組織で太い細い間質索となって T 内に進入して出来た大小不規則な網眼内に T 細胞は胞巣状, 索状に集まる。間質の發育弱い部は胞巣像不明, T 細胞は中等大の紡錘形か不正多方形状で凍結切片では密在し細胞界不明, チエロジン切片ではやや粗開状, パラフィン切片では粗開強く不正網状配置を示す。粗開状切片でも箇々の細胞界は鋭利でなく細糸状に散乱し, 細胞体が甚軟弱性に思われる。胞体は淡赤染, 淡紫染で細顆粒状, 細架状, やや均質状等だが架状が多い。核は比較的小さく小円形, 小楕円形 (以上はやや濃染), 大楕円形 (染質中量) で, やや巨核性も少数にあるが染質は中量以下。核仁は一般にはないが大形核には染質核仁が往々 1 ケある。分割像は殆無。T 細胞間に細線維介入は殆無いが,

極少数細線維を伴う細血管は中等量に胞巣内に入って不完全小胞巣区分を見るが細血管拡大はない。以上の T 細胞の形態や配列は不規則だが正常副腎髓質の組織像に最も似ておる。小出血巣はやや多く壊死巣は殆見ない。間質索内には少数の薄壁小血管が少数にあってやや充血状、被膜外に附着した小動脈は厚壁状強く収縮し小静脈や細血管は充血がやや強い。円形細胞浸潤は殆無く主に間質部の所々に極少数のリンパ球散在を見た。血鉄沈着は主に間質索内又は接して鉄食細胞が少数、中数にあり、又血球食細胞も少数に散在して新旧小出血がくり返されたと思われる。T細胞の少数、中数に暗褐色の細小顆粒を種々の量に見た、Dietrich はこの顆粒発現を副腎髓質細胞の特徴とし、又フォルマリン固定で T 組織が暗褐色調になる事をのべておる。この顆粒については他誌に報告の時細説したい。T細胞には脂肪も糖原も見ない。

Ph と認めた根拠：剖検像は左副腎 T で組織像は副腎皮質の腺腫、腺瘤像はなく、又成熟型良性と見るべきで皮質腺瘤の違型強き多形像や髓質 T の神経芽腫や神経節細胞腫とも異り、組織像は正常副腎髓質に最類似し、又クローム親和性不明の外は種々の成書の Ph 記述に殆一致する。又臨床所見も年令不相応の高血圧や Hyperadrenalism を思わしめる症状が認められた事等である。

153. 口腔癌の臨床病理学的研究 (第 1 報) 大谷隆俊, 石川梧朗

(東京医科歯科大学口腔外科学教室, 病理学教室)

Clinico-pathological Study of the Oral Cancer (1st Report).

TAKATOSHI OOTANI, GORO ISHIKAWA

我々は昭和 5 年より 26 年に到る 22 年間に本学口腔外科学教室を訪れた口腔癌 226 例について臨床病理学的研究を行い、今回はその第 1 報として臨床統計的報告を主とし併せて組織学的所見の一部を報告する。

先づ性別では男性 142 に対し女性 84 で、男性は女性の 1.7 倍である。これを年令別にみると 50 歳代が 31.8% で最高を占め、40 歳代の 26.5%, 60 歳代の 22.4% が続いている。最低年令は 21 歳、最高年令 80 歳、平均年令は 54.0 歳で食道癌、胆管癌等を除き他の臓器の癌よりやや高い様に思はれる。

部位別では顎癌が最も多く 77.1% で、舌癌 11.0%, 頬部癌 6.2%, 口腔底癌 4.0%, 口唇癌 1.3% となつている。諸外国の文献によれば口腔癌中口唇癌の頻度は 16~22% で顎癌と大差がないが本邦においては何れの報告においても顎癌より著しく少い。又顎癌を上下顎癌に分けると上顎癌 118 に対し下顎癌 56 で 2 倍以上の頻度を示している。これを左右側別にみると右側がやや多いが大差は見られない。

初発時より来院までの期間は 1~3 ヶ月以内が最多で、全体の過半数は 6 ヶ月以内に来院し病

癌の進行の速さを物語っている。初発症状として最も多いものは無痛性腫脹で、潰瘍或は有痛性の症状を訴えるものは少ないが、来院時の症状ではこれ等のものが著明に増加している。

リンパ節腫脹の頻度は下顎癌の場合が最高で、舌癌、上顎癌の順になっている。侵される部位は同側顎下リンパ節が最も多い。

口腔癌の予後は病変の進行速度、来院の時期の他発生部位、治療方法の適否その他多数の要素が複雑に組合はさるので一概に決定はできない。1939年 Öhngsen は上顎癌において発生部位、組織学的分類、転移の有無等により悪性度を決定し更に山本はこれに基き上顎癌 23 例の予後の判定を行っているが、我々は組織学的悪性度を除外し病変の進行速度及病変の時期より口腔癌の臨床的悪性度の決定を行つて見たのでここに報告し諸賢の御批判を得たいと思う。

a) 病変の進行速度

第1度 (pS) 初徴より来院まで1年以上のもの

第2度 (pF) 初徴より来院まで1年未満のもの

b) 病変の時間 これは英國 Cristie Hospital 及び Holt radium Institute にて使用している第1期乃至第4期を用いた。

第Ⅰ期 (St. 1) 初発部位に限局し機能障害なくリンパ節の腫脹もないもの

第Ⅱ期 (St. 2) 隣接部位に波及しているがリンパ節腫脹はないもの

第Ⅲ期 (St. 3) 第Ⅱ期と同様でリンパ節腫脹はあるが可動性のもの

第Ⅳ期 (St. 4) 相当広汎固に拡大しリンパ節の癒着性硬結あるもの

以上の a), b) の両者を組合はせ次の如く悪性度表を作った。これと予後との関係は次の如くである。

悪性度	初徴より来院までの期間	病変の時期	生存年数				計
			1年以内	2年以内	3年以内	3年以上	
第1度	a	pS St 1				5	5
		pF St 1	2			6	8
		pS St 2	2		1		3
		pS St 3	6	3	1	6	16
第2度	b	pF St 2	5	3	1	2	11
		pF St 3	19	10	1	4	24
		pS St 4	4			1	5
		pF St 4	7	2	1		10

即ち第1度においては5例中1年以内の死亡は1例もなく5例共3年以上生存しているが、第3度においては10例中1年以内に7例死亡し、3年以上生存したものは1例もない。又第2度を a, b にわけたが第2度 b は第2度 a に比して予後は不良である。

治療成績として 226 例中その生死の判明した 114 例について生存年数を調査したが、治療

開始後1年以内死亡が39.5%，2年以内15.7%，3年以内4.5%となり全体の約80%は3年以内に死亡する。各部位別にみると大体同様な成績であるが、舌、頬部の癌はやや死亡率が低い。次に治療方法別即ち手術のみ、手術及放射線療法、放射線療法のみに分けてみると手術のみによるものが最良で、放射線療法のみが最も悪い。併しこれ等は部位、時期等が問題であって手術のみを行った例は比較的早期でしかも限局性のものが多く、放射線療法のみのは所謂手術不能の状態のものが少くない事を考えればこれ等をそのまま比較する事は困難である。

最後に口腔癌の組織型別（太田教授の分類による）による分布状態は表の如くである。

	上	顎	下	顎	舌	頬	部	口	底	口	唇	計
単 純 癌	8		3		1							12
未分化型重畳上皮癌	20		6			1		3		1		31
分 化 型 角 化 性	62		36		15	7		6		2		129
重畳上皮癌 非角化性	15		4		2							22
混合型重畳上皮癌	7		1			1						9
腺 癌	2		1					1				4
計	115		51		19	9		10		3		207

154. 先天性副胃の一例 岡 宗由（国立別府病院）

A Case of Congenital Accessory Stomach. MUNHEYOSHI OKA

最近左腹腔内腫瘍の術前診断のもとに開腹し、約鶏卵大の囊腫様腫瘍が摘出されたが、その本腫瘍は肉眼的には勿論組織学的にも胃組織に甚だ酷似し、Wendel (1911) により始めて記載された所謂先天性副胃と考えられる甚だ稀有な一症例を検索することができたのでその所見の概要を報告したい。

症例。患者は28歳の女性で、16歳の時右乳腺下部の疼痛と腫脹を来とし、胸膜炎の診断の下に治療を受け約10日で軽快している。現病歴。約2年前より左乳腺下部から季肋部にかけて、時々軽度の自発痛と腫脹が現れるようになった。そのご該発作は次第に増強し、かつ持続的となり、遂に左乳腺下部の疼痛及び腫脹を主訴とし当院外科に入院した。現症。患者は体格栄養中等で、苦痛を訴える左季肋部を除いては著変を認めない。即ち左肋骨弓及び第8、9肋軟骨を含み約手掌大の範囲に亘って、軽度のビマン性腫脹、知覚異常、圧痛及び抵抗が認められる。第14病日に至り左腹腔内腫瘍の診断の下に当院山本外科長の執刀の下に開腹された。

手術所見。大網は上腹部において周囲諸臓器と線維性に癒着し、殊に左上腹部では中等度の線維性腹膜炎の所見が見られる。該癒着を剝離するとその側壁後方よりの部に後腹膜に接し約鶏卵大の自動的伸縮即ち蠕動運動を営む腫瘍が認められる。これは下端から後方にわたって、

第8肋骨の内側に相当する部と緊密に癒着しているため、これを鋭的に剝離し遊離された腫瘍の発生母組織を追求するに、胃とは鋭的に剝離することが出来、相互に連絡を有しないことを確めた。唯脾臓側では大小2個の突起を有し、これは脾尾部内に侵入しているが、就れも尾部の1/3~1/4の部で盲管に終ることを確かめ、脾組織の一部と共に切除し摘出した。

摘出腫瘍の肉眼的並に組織学的所見。表面は比較的滑沢な漿膜で覆われ、線維性絮片及び大網の附着を認める。その内腔にはやや血性色を帯びた漿液を容れている。内面は粘膜で覆われ、その約2/3はかなり厚く皺壁に富み、恰も胃粘膜を思わせるが、他の1/3ではかなり薄く出血を伴い一見ピラン様の変化を呈する。腫瘍壁も前者では4mm程度に及んでいるに反し、後者では甚だ薄くなっている。組織学的には、粘膜は主として胃底腺に類似し、副細胞、主細胞及び壁細胞よりなる単管状腺及び一部は幽門腺様の複胞状管状腺よりなっているが、他方粘膜の薄い部分では、一般に粘膜固有層に出血が強く、退行変性の強い円柱上皮よりなる腸腺様腺組織がその間に少数介在しているに過ぎない。粘膜下には粘膜筋層、粘膜下組織、固有筋層、漿膜がそれぞれ認められる。殊に筋層は腫瘍壁の厚い部では内、中、外の3層よりなり、甚だ胃のそれに酷似しているが、壁の薄い部分では多少排列が乱れ、一部では主として2層よりなっている。なお粘膜下組織及び固有筋層内には円柱上皮或は骰子形上皮よりなる腺組織（一部は担乳嚢性腺腫様）が散在性に介在し、その一部は排泄管様腺管をもって腫瘍内腔と交通している。以上の所見から、本腫瘍を壁内腺腫を伴った先天性囊腫様副胃と診断した。

胃組織の異所的過剰形成に関する報告は、内外の文献を抜渉するに、一般にかなり稀有な如く、僅かに Wendel 及び石井の2例を知り得たのみである。胃より発生する囊腫性腫瘍についてはかなり多数の報告が見られるが、その多くは腹膜囊腫の性状を呈するものであって、本例の如く胃組織と殆んど類似の構築像を示めすものは、蓋し甚だ稀有ではないかと思われる。

本腫瘍(副胃)の発生過程についてはなお不明の点が多いが、凡そ次の3の場合が考えられうるのではないかと思う。1. 後天性に生ずる場合。所謂砂時計様胃或は憩室が生ずると同様の機転により、炎症性瘢痕性絞窄により副胃の一種が形成される場合で、Ziegler はかかる典型的症例を報告している。この場合は主胃と副胃との間には相互間に常に一定の密接な連続的關係が認められるはずであり、本例の場合はこれに該当せしめることは不可能であろう。2. 胃上皮芽の異所的發育に由る場合。消化管の發生途上、その上皮細胞芽が胃壁内に異所的に侵入發育し、遂に主塊との連絡が離されるに至った場合であるが、これについては Lauche (1924) が詳細な研究を發表している。Wendel の報告例もこれに該当するものと思はれる。しかるに本例は胃自身との連絡を欠如している。しかし壁内腫瘍(副胃)が早期に形成され、これを牽引するような力が作用するならば、遂にはその接合点との連絡が消滅しうることも可能で、このことは Wendel の例で、副胃の剝離に際し主胃筋層に何等物質欠損を伴わなかったことから凡そ推定される。唯本例の場合にはなお脾組織と連絡を有している点、これによっては説明因

難のようである。3. 先天性の過剰形成。消化管発生の早期において、胃、脾、食道、肝、肺等は同一系統下に存し、それぞれ分化発育することは周知のところであるが、その発生の途上の形成異常（過剰形成）として副胃が出現する場合である。脾組織殊に背脾は部位的にも胃と接近した関係にあり、本例及び石井の例に見られた副胃と脾との連絡路の存在は一応これにより説明されうるように思われる。要するに副胃の発生過程については、その症例自身が甚だ僅少であり、なお今後の検討に待つところが多いようである。

なお本症例において副胃自身にかなり多数の腺上皮の異所的発育像たる壁内腺腫を認めたことは腫瘍発生上注目すべき所見ではないかと思われる。

文献：Lauche: Virchow's Arch.; 252, 39, 1924. Wendel: Arch. f. klin. Chirurg.; 895, 1911. 石井：東京医新誌；2889, 1823 (昭9). Ziegler: Wochenschrif.; 1894, Nr. 6.

155. 胃粘膜の修復機轉，特に化生上皮の修復について

太田邦夫，田中 良（癌研究所）

On the Mechanism of Regeneration of the Gastric Mucosa, especially of Reparation of the Metaplastic Epithelium. KUNIO OOTA, MAKOTO TANAKA (Cancer Institute)

In spite of objections from one side (Guiss and Stewart, etc.), an important role has been given to the metaplastic epithelium of the stomach in the histogenetic consideration of gastric cancers (Konjetzny, etc.). Little attention, however, seems to have been paid to the regenerative phenomena of the metaplastic epithelium.

Materials and method. 50 entire stomachs, resected mainly because of ulcers, were cut open along the greater curvatures, extended, and fixed immediately in Zenker-formol. 30 to 80 blocks were obtained from each specimen in dissecting the whole stomach parallel to the lesser curvature. Thorough histological studies with routine stains were made. In the whole, 47 ulcers and 52 erosions were observed. 20 cancer stomachs were used as controls.

Results: A. Ulcers, erosions and distribution of metaplastic epithelium.

Incidence of erosive lesions in a stomach does not necessarily go parallel with presence of a chronic ulcer. They are seen in equal frequency in the carcinomatous stomachs. Although most erosions occurred in the stomachs with focal metaplastic mucosa, they were seen also in the stomach with diffuse metaplasia (3/7).

Erosions were more frequently observed in the areas with foveolar epithelial covering than in those with intestinal metaplastic mucosa (33:19) in the ulcer-series.

Distribution of metaplastic epithelium in a stomach with chronic ulcers was

quite irregular. Stomachs without any trace of metaplastic process or with complete metaplasia of the mucosa were rare (8/50 and 7/50 respectively). In the majority of our cases development of focal metaplasia was seen (35/50). Stomachs with densely disseminated metaplastic foci showed usually diffuse metaplasia along the lesser curvature.

B. Epithelial regeneration after injury to normal mucosa. 1. Regeneration at the edge of an ulcer was attempted by proliferation of the neighboring foveolar epithelium: the achieved preliminary covering was generally of foveolar-epithelial nature. The glandular epithelium had usually nothing to do with the regenerative process.

2. Regenerative processes in the erosions: If the erosions were shallow and the neck parts of the glands remained at the basis of them, regeneration was usually started both from the edges of the erosions and from the necks of the glands. A small erosion was readily covered with the extending foveolar epithelium of the direct neighborhood. A larger eroded surface was first covered by islets of epithelium resulting both from extending neighboring foveolar epithelium and from proliferating patches of glandular neck epithelium, which confluated and differentiated definitely into foveolar epithelial type.

If an erosion was deep and the neck parts of the local glands had been destroyed, its regeneration was delayed, and usually achieved only by extension of proliferating neighboring foveolar epithelium, while the deeper parts of the local glands became atrophic and finally disappeared. Regeneration of foveolar epithelium directly from the deeper parts of the glands is regarded as extremely rare.

C. Regeneration after injury to metaplastic mucosa. 1. Injury to a mucosal area with foveolar-epithelial metaplasia usually brought about foveolar-epithelial regeneration. The resulted epithelial type was the same as before the injury. Development of an intestinal metaplasia in direct relation to regeneration after erosive injury was never observed.

2. Regeneration after injury to intestinal metaplastic mucosa: Ulcers and erosions in the areas of diffuse intestinal metaplasia were covered both by proliferation of the metaplastic intestinal epithelium at the edges of the defects and by that of the deeper glandular parts of the intestinal type mucosa at the bases of the erosions. They used to be covered completely by the intestinal epithelium. During the regenerative process development of foveolar epithelium from the pre-existing intestinal gland was actually never encountered.

If the defect of the mucosa included a focus of intestinal metaplasia and normal mucosa or foveolar-epithelial metaplastic focus simultaneously, regeneration started at least from two different epithelial parts: one was from the intestinal glands at the basis of the defect, reproducing intestinal glands, and the other from the foveolar epithelium or the glandular neck epithelium in the direct neighborhood, reproducing mainly foveolar epithelium. The latter group of epithelia predominated at least at the first stage of regeneration. A small defect used to be covered

readily by the foveolar epithelium. In an area of regeneration, where both of the two types of epithelia proliferated, they came in contact with each other at the basis of the defect being re-covered.

D. On the so-called indifferent epithelium. The cuboid or flat basophilic epithelium appearing in the course of regeneration or metaplasia of gastric mucosa has been called "indifferent epithelium". Some observers regarded them as pluripotent cells. However, detailed observation of such an epithelium with APM-, mucus- and iron-hematoxylin-staining, particularly in respect to their secretory function and structure of the free border, revealed in the majority of such elements signs of maturation into the foveolar epithelium and in a few of such cells certain trace of transition into the intestinal epithelium.

It was not infrequently observed that after completion of provisional epithelial covering of an ulcer a few glandular buds grew downwards into the underlying layers. Such budding of glandular structure is, as a rule, attempted by the differentiated epithelium, either of foveolar type or of intestinal type, and never occurred directly from the so-called "indifferent epithelium". Parietal cells and chief cells were never observed in the newly formed glandular tubules. It is obviously incorrect to endorse to the majority of the "indifferent cells" pluripotency analogous to the embryonal epithelium of the stomach.

Conclusion. 1. Regeneration of the gastric mucosa in the area with metaplastic epithelium is achieved by proliferation of the same kind of metaplastic epithelium. 2. Regeneration and proliferation of the foveolar epithelium, which might be regarded as the normotypical regeneration of the gastric mucosa, is much more potent than that of the intestinal-metaplastic epithelium. 3. The majority of the so-called "indifferent epithelium" is epithelial cells in the course of a certain destined differentiation, and not pluripotent cells comparable with embryonal epithelium. 4. Morphologic basis to attribute a main rôle in the carcinogenesis of the gastric mucosa to the metaplastic epithelium is still lacking.

156. 胃癌各組織型の発生分布について 太田邦夫, 田中 良 (癌研究所)

Histological Types of Gastric Carcinomas and Their Topographical Incidence.

KUNIO OOTA, MAKOTO TANAKA (Cancer Institute)

A statistic observation of 303 gastric carcinomas is presented. They are classified in histological types currently used at our Institute. The aim of the present study is to find out whether a certain type of gastric carcinoma is related to the histological pattern of its mother tissue, normal and metaplastic. 51 cases, suggestive either of ulcer-carcinoma or of colliding carcinomas, were excluded.

A. Frequency of incidence of each type is given in Table 1.

a. Adenocarcinomas occupy two-thirds of the whole materials.

b. Papillary carcinomas, which components actually display characters of surface covering epithelium, are about one-tenth of all adenocarcinomas.

c. Acinous adenocarcinomas, which are considered to have originated from the glandular epithelium, are relatively rare (6%).

d. The majority of adenocarcinomas are tubular types (85%). They include also transitional types either from the papillary or from the acinous type.

e. Two adenoacanthomas were observed among the series.

B. Correlations between the histological types of cancer and glandular patterns of normal gastric mucosa are shown in Table 2.

a. No type other than the scirrhus types has involved the entire areas of the stomach.

b. Carcinomas originating from the pyloric gland area occupy over 80 % of all gastric carcinomas. Albeit wider distribution of the fundal gland mucosa, cancers arising from such area are less than 10 % of all.

c. Papillary adenocarcinomas were observed exclusively in the pyloric gland area.

d. Adenoacanthoma is said usually to occur in the cardia area. Our two cases belonged to the pyloric territory. Histogenesis of this type will be discussed elsewhere.

e. In the fundal gland area carcinoma simplex was definitely more frequently seen than in any other gastric part: fundal area 40 %, pyloric area 11 %, cardia area 12 %. This difference seems to be statistically significant.

f. Rarer incidence of gelatinous carcinomas and frequency of carcinoma simplex in the cardiac area are suggested in the statistics, but it seems to be not necessarily significant.

C. Relation of metaplastic changes of the gastric mucosa to the site and histological types of carcinomas is shown in Tables 3 and 4.

a. Carcinomatous stomachs without epithelial metaplasia or with very slight one are relatively rare (5.6%).

b. There seems to be no correlation between the distribution and grade of metaplastic change on one hand, and the site, histological type or size of the carcinoma on the other.

Table 1.

Gastric carcinoma		303
A. ADENOCARCINOMA	(203)	
a. Adenocarcinoma scirrhosum		28
b. Adenocarcinoma medullare	(175)	
aa. Adenocarcinoma acinosum		12
bb. Adenocarcinoma tubulare		145
cc. Adenocarcinoma papillare		18
B. CARCINOMA SIMPLEX	(98)	

a. Carcinoma simplex scirrhosum	56
b. Carcinoma simplex medullare	42
§§ Adenocarcinoma s. Carcinoma simplex	
gelatino-nodulare (27)	
gelatino-cellulare (18)	(45)
C. RARE TYPES (2)	
e.g. Adenoacanthoma	2

Table 2.

§§	§ Adenocarcinoma				Carcinoma simplex		Total	Adenocarcinoma Carcinoma simplex	
	scir-rhosum	acino-sum	tubu-lare	papil-lare	scir-rhosum	medul-lare		gelatino-nodulare	gelatino-cellulare
	medullare								
Pylorus	24	9	123	18	48	29	251	24	15
Fundus	1	1	13	0	3	11	29	3	2
Cardia	2	2	9	0	1	2	16	0	1
Whole stomach	1	0	0	0	4	0	5	0	0
Total	28	12	145	18	56	42	301	27	18

In addition to the above there are 2 cases of adenoacanthoma of pylorus.

§ Histological types of carcinomas.

§§ Site of carcinomas.

Table 3.

§§	§ None	Foveolar epithelial metaplasia	Fov. epith. metaplasia + Slight focal intestinal metaplasia	Intestinal metaplasia (focal)	Intestinal metaplasia (diffuse)	Total
Pylorus	14	27	58	87	82	268
Fundus	2	4	7	9	7	29
Cardia	1	1	1	6	5	14
Total	17	32	32	102	94	311

§ Metaplastic changes of the gastric mucosa.

§§ Site of carcinomas.

Table 4.

§§	§ Adenocarcinoma			Ca. simplex		Total	Adenocarcinoma Ca. simplex	
	scir- rhusum	acino- sum	tubu- lare	scir- rhusum	medul- lare		gelatino- nodulare	gelatino- cellulare
		medullare						
None	1	2	4	4	6	17	1	1
Foveolar epithelial metaplasia	6	2	9	10	4	31	3	4
Fov. epith + Intestinal metap.	4	3	38	13	10	68	5	5
Intestinal metap. (focal)	11	2	53	17	14	97	8	11
Intestinal metap. (diffuse)	10	6	59	12	8	95	5	5

§ Histological types of carcinomas.

§§ Metaplastic changes of the gastric mucosa.

157. 胃癌細胞の所謂粘液化について 三村文男 (京都府立医科大学病理学教室)

About the So-called Mucinous Degeneration of Stomach Cancer Cell.

FUMIO MIMURA

Carinoma muciparum と Carcinoma mucosum とについては、従来その形成機序に関して論議のある所である。例えば Kaufmann は膨様癌を杯細胞の出現に依って円柱細胞から粘液分泌が行われ、粘液に満された管腔の存在する場合と、細胞自体が粘液で満された場合とに分ち、Rayford は Mucin をつくる要素から発生した癌と、既存の腺癌に粘液の貯溜する特徴をもつ粘液変性した腺癌とに分ったが、Novak は Rayford の分類における両者の粘液化機転を等しく粘液の分泌過剰を以て説明し得ると表明している。

兎に角以上の見解の不一致は一面膠様癌の形態学的変化の複雑性に起因しているといはなければならない。事実膠様癌の或る一部において蜂窩状に形成された所謂粘液化病巣においてその細胞の起原が果して上皮細胞性のものであるか否かの疑わしい場合にさえも屢遭遇するのである。

この点に鑑み、胃癌の臨床診断による剔出手術標本と、剖検による胃癌標本 102 例につき Mucicarmin 染色法並に Thionin 染色法を以て胃癌組織粘液化の機序を明かにしようとした。なほこの研究の動機は一昨年田中教授の行われた膠様癌移種移植実験の研究に端を発したもの

である事を附記する。

(検索材料) 円柱細胞癌 15 例, 腺細胞癌 47 例, 肉腫 3 例, 内皮細胞腫 1 例の各々から腫瘍中心部 45 例, 周辺部 26 例の標本を得た, 癌腫 62 例中膠様癌は 11 例で 17.7% であるが, Rayford の 11.8% と同様の値を示している。

(検索成績) 検索成績の概要は第 1~3 表に示した如くである。

第 1 表は検索例中の癌腫全例について夫々その細胞の種類 (Z 円柱細胞癌, D 腺細胞癌), 間質の状況 (S 硬性癌, M 髓様癌), 発育部位 (WZ 中心部, PP 周辺部) 等の見地から粘液化の各階程に従って分類したものである。

第 2 表は主として腺管腔内に粘液を認めた場合を仮に Carcinoma muciparum (mp) とし, 細胞体内に粘液を認めた場合を Carcinoma mucosum (ms) として第 1 表における分類基準と同様にして全癌腫例について分類した。

第 1 表

	Z	D	S	M	WZ	PP
冊	1	10	0	11	10	1
冊	3	5	3	5	8	5
冊	2	11	7	6	7	5
冊	3	8	4	7	6	5
冊	6	13	8	11	14	10
計	15	47	22	40	45	26

冊 膠様癌

冊 膠様癌ではないがそれに近い程度

冊 粘液著明

冊 粘液存在

冊 粘液を認めない

第 2 表の計は検索総数

第 2 表

mp	Z	D	S	M	WZ	PP	ms	Z	D	S	M	WZ	PP
冊	1	1	0	2	2	0	冊	0	9	0	9	8	1
冊	3	3	3	5	6	2	冊	1	2	2	5	3	4
冊	2	7	5	3	6	2	冊	0	5	3	2	2	3
冊	2	3	1	4	3	2	冊	1	6	3	4	3	4
計	15	47	25	40	45	26	計	15	47	25	40	45	26

第 3 表

	IC	LS
冊	9	2
冊	6	6
冊	9	12
冊	9	7

更に第 3 表は粘液化が細胞体内にあるか (IC), 不定形腺管の管腔側細胞内及び管腔内にあるか (LS) に依って全癌腫例を分類したものである。

私がこれ等三表をつくった意図は, 若し癌細胞の粘液化に分泌過剰と変性との二つの機転が個々に存在するものとすれば, 集め得た材料の性質に応じてその傾向が看取せられなければならない。また

若しこれ等各表において同一の傾向の成績が得られるとすれば大体において粘液化の機転のうちに上記二つの機転を別個に想定する事は不可能ではなからうか、という見解をもったからである。

これ等の三表を総括すれば次の事がいい得る。

1. 円柱細胞癌では腺細胞癌に比して粘液化の傾向が一般に軽度である。2. 硬性癌では髄様癌に比して粘液化が一般に軽度である。3. 腫瘍発育中心部では周辺部に比して粘液化が強い。4. 以上の事は所謂 *Ca. muciparum* と *Ca. mucosum* とに分けた場合にも同様に認められる。5. 粘液化は極端の場合を除いて癌細胞内に特殊な偏在を示す事なく出現する。即ち癌細胞内における粘液の出現についてはそれが変性であるか、分泌機能の昂進に依って生じたものであるか判定する事が出来ない。

以上を要約すれば私の検索範囲内において癌細胞の粘液化は、形態学的標準からいって今日のところ別個の機転によって起るものとは認められない。而して *Ca. muciparum* と *Ca. mucosum* とはその粘液化の各相を示すものであらうと考えられる。

ちなみに肉腫、内皮細胞腫の例において粘液化が何れも軽度であった事実は、胃悪性瘍における粘液細胞の起原について一つの暗示を与えるものと考ええる。

158. 胃癌細胞の神経侵襲に関する知見 大東康幸

(山口県立医科大学病理学教室)

On Spread of Carcinomacells into the Nerve of the Stomach.

YASUYUKI DAITO

末梢神経の痛腫形成については Petersen, Seefeld, 赤松, 大串, 増田等の研究報告がある。元来末梢神経束には結合織性の神経上膜, 神経周膜, 神経内膜及び神経内鞘に栄養血管と淋巴管が存在するが, その淋巴系に関する記述は極めて不明確であって, 明らかな淋巴管はなく周囲組織内の淋巴系との交通の有無についても明らかでない。従って神経束への癌侵襲路が栄養血管によるか淋巴系によるかについても考えが必ずしも一致していない。

私は胃癌における癌細胞の神経束内侵襲を胃癌手術 10 例及び剖検 7 例について検索した。

胃癌の種類は硬性癌, 円柱上皮癌, 単純癌及び膠様癌の 4 種に分けられ, 膠様癌は極少数である。硬性癌以外のものを髄様癌として一括し各々を比較検討した。

癌の増殖は発生母地たる粘膜面に最も強く, 粘膜下層から順次漿膜下層に向って漸減するが, 増殖の速かな髄様癌殊に単純癌では全層に亘って殆んど同程度に増殖している。

1. これら胃癌における神経束は癌組織の侵蝕を受け易く, 腫瘍組織内或は外にある神経束が可成りの頻度 (腫瘍組織内 18%~64%, 腫瘍組織外 29%) に荒廃消失している。特に粘膜

下層に著明で、筋層以下には軽微であり、髄様癌並に剖検例において神経束の消失率が大きい。

腫瘍細胞の神経束内への侵入は 91.7% に見られ、神経束への侵襲率から見ると硬性癌に少々高率であつて、癌の組織侵襲程度と必ずしも一致しないが、神経束内増殖の程度から見れば髄様癌に強く、且つ剖検例に多い。

癌細胞の神経束への侵入は先ず淋巴隙を通じて、或は神経周膜外層の破壊によって神経周囲淋巴隙に入るものの如く、神経束を取り囲んで癌性神経周囲炎の状態を呈し、神経周膜内層をも破壊して束内に侵入し、時には神経内膜を伝ひ内部に侵入するのであって、栄養血管内に癌細胞を見た例もあるが少く、従つて神経束の癌侵襲に対する抵抗力はそれに附属する結合組織の抵抗力に左右されるようであつて、癌組織の増殖に対して神経束に結合組織の反応性増殖があり、神経周膜に且つ髄様癌に顕著である。

神経束内に侵入した癌細胞の発育は他の組織内におけるよりも良好であり、母腫瘍組織の増殖に先行して遠隔部に及び神経成分が消失し、唯神経周膜、神経内膜のみ残存したのが見られる。

神経束には侵蝕 100%、萎縮 100%、乱れ 100%、水腫性変性 82.3%、脂肪変性 41.2%、結合組織化 88.2% 等の変化が見られるが、その大部分は一般神経変性において見られるものである。水腫性変性、脂肪変性は髄様癌に高率であるが、結合組織化は硬性癌に少々多い。

癌による淋巴路の閉塞は淋巴滯滞を来し、ために神経束周囲淋巴隙の拡張があり、全例に認められ、髄様癌に著明である。又円形細胞浸潤は神経周囲や血管周囲に強い。

2. 大、中血管は神経束より癌侵襲に対し遙に抵抗力が強いが、結合組織の薄弱な小血管及び毛細管では神経束と大差がない。しかして大、中血管の変化は壁の肥厚特に内膜の肥厚、それによる内腔閉塞がある。しかし癌侵襲をうけることもあり、そのため壁の破綻が起る。

3. 筋の癌組織に対する抵抗力は低いが、神経より少々強く、長く残存する。変化は筋層より粘膜筋板の方に強く、髄様癌に高度である。

以上総ての変化は硬性癌、円柱上皮癌、膠様癌、単純癌の順に顕著となり、手術例は一般に剖検例よりも軽度である。

胃腸には一般に全く痛覚がないとされているが、Carpenter は外膜にのみ知覚神経終末が存在するという。本材料では胃壁神経束内侵襲の弱いものに疼痛が強く、その間に一定の関係がある様に思われる。即ち硬性癌の如く神経束内侵襲高率であつて、侵襲度の弱いものでは全例に強い心窩部疼痛を訴え、且つ激しい有痛例も含むが、髄様癌では軽度の痛み乃至は全く無痛なものが多かった。

159. 胃筋肉々腫の1剖検例 飯島宗一

An Autopsy Case of Myosarcoma of the Stomach. SOICHI IJIMA

(Department of Pathology, Nagoya University)

Clinical Findings. 49 years old male. His father died of gastric cancer. He was in habit of drinking sake every night (about 0.5 l) and smoked about 20 cigarettes every day. No significant matter concerning his occupation. Since about 6 months before death he complained of a suffocating feeling after every meal followed by the continued hypogastric ache which was suspected to have been caused by the gastric ulcer. But after that time a great tumor, seeming like the swollen spleen, was found in the abdomen and accompanied by anemia and fever. Clinical diagnosis: Morbus Bantii.

Autopsy Findings. A moderate emaciation with a slight degree of the edema at the limbs. In the abdominal cavity a great tumor stands between the back wall of the stomach and the retroperitoneum, occupying bursa omentalis. In the front view the upper half of the tumor is covered with the stomach and the inferior edge adheres to the left half of colon transversus. Omentum majus flutters over the stomach. The atrophied spleen and the pancreas are imbedded in the neoplastic tissue but they are separated by thin fibrous capsules. There is no adhesion between the kidney, diaphragm and tumor. The back of the tumor is limited by the retroperitoneum and does not reach the retroperitoneal cavity. Namely, the tumor has enlarged only in bursa omentalis and its total capacity is about 30×40 cm. On the other hand, when the stomach was cut open, there was a round 9×10 cm sized ulcer at the central portion of the posterior wall which adheres to the tumor. The edge of the ulcer is swollen and the centre falls in and is necrotic with yellowish-brown color and when traced, the bottom communicates with the inferior of the tumor mass. The swollen ulcer-edge is grayish black colored and soft in consistence. Another part of mucous membrane of the stomach is atrophic but there is no other remarkable change. The tumor tissue is in general milky white or light rose colored, homogenous and soft in consistence. On section somewhat rough vine pattern-like structure is recognizable. There is no remarkable change without atrophy and anemia in other organs of the body, and therefore this case can be regarded as the exogastric tumor which has developed from the back wall of the stomach.

Histological Findings: Some necrotic masses with fibrin adhere to the ulcerous portion of the stomach. In the lower layer is formed a granulation tissue where plasma cells, monocytes and lymphocytes emigrate. The neoplastic tissue originates from the subserous muscle layer and as above mentioned forms a great exogastric tumor. The histological picture of this tumor is not simple and various figures are found in varied places. In the area where the picture is not so atypical, spindle cells arrange themselves in a palisades figure whose nuclei are like clubs

and more slender and have not so abundant chromatin, so they resemble the unstriated muscle cells. In other areas the arrangement of tumor cells becomes more irregular and the cytoplasm of them is larger and more atypical. The nuclei become rounder in their form and have a plenty of the chromatin. Some giant cells are perceptible and a number of mitosis appears in such areas. In places the nuclei flock together and form rythmical or vortical arrangements relatively regularly. In areas where the histological picture seems most atypical the tumor cells form small alveolate foci or small lumen and some of the cells isolate themselves in round forms. Such tumor cells become smaller and the nuclei are stained strongly basophilic. No bleeding is observed in the tumor tissue but at places appear small necrotic foci which seem to be in mucous degeneration. The abdominal surface of the tumor continues to the serous surface of the stomach and the serous membrane of the stomach forms the capsule of the tumor but at the most tensive portion of the tumor it loses its proper histological picture and the capsule is formed with some bundles of fibrous fibres. The cytoplasm of the tumor cells is stained in yellowish color with Van Gieson's method, and in the tumor tissue a very poor formation of argentophile fibres is proved by Pap-method.

Comment. From the autopsy and histological findings this case can be decided as a myosarcoma (or myoblastic sarcoma) originated from the unstriated muscle of the stomach. This is exogastric form and the case in which the tumor develops in brusa omentalis as in this case is relatively rare of occurrence.

160. 胃肉腫の一剖検例 藤田承吉, 奥山俊夫

(東京慈恵会医科大学高田外科教室, 高木病理学教室)

An Autopsy Case of Gastric Sarcoma. SHOKICHI FUJITA,

TOSHIO OKUYAMA

滑平筋肉腫は一般的に少々稀であり胃腫瘍としては更に稀であろう。本例は単に稀というのみでなく臨床的には肺腫瘍像と頸部皮下の腫瘍等が判っていて、頸部腫瘍切除検査の像は紡錘形細胞肉腫で原発肺癌の転移とは考えられず、原発部は剖検で胃と認めたが、この判定の根拠は確定的とはいえないのでその正否の批判をして頂き度い。

臨床的事項： 野口 76 歳女，約 10 年前左大腿部の手拳大腫瘤の剔出手術をうけた（詳細不明）。昭和 24 年 2 月頃（死前 14 ヶ月）前頸下部に小指頭大腫瘤ができ同年 5 月来院時には鰐卵大になった。呼吸困難も嚥下困難もないが左側臥位で多少胸部に圧迫感がある。なお右肩胛骨外上方に示指頭大腫瘤を認めたがその他の頸部リンパ腺の腫大はなかった。胸部 X 線像で左肺下葉に手拳大，右肺下葉に胡桃大鋭形凹形陰影が見られ肺臓癌及頸部リンパ腺と右肩胛皮下転移の臨床診断を下された。5 月 29 日頸部腫瘍剔出病理学教室検査（P 1032—106）の結果紡

錘形細胞肉腫で原発部は肺以外ではないかと疑われたが全く見当はつかなかった。その後自覚症状も殆んどなかったが 25 年 3 月頃から圧迫性食道狭窄の症状が出て嚥下困難、呼吸困難の下に瘦削衰弱 5 月 2 日に死去。胃腸症状は最後までなかった。

剖検像： No. 4156—24 (1950 年 5 月 2 日)。1. 左肺下葉鋭界灰白質度硬結節状 2 倍手拳大腫瘍 1 個。2. 右肺下葉同様の手拳大腫瘍 1 個及び中葉外側像に拇指頭大腫瘍 1 個。3. 胃小彎略々中央に鋭界鶏卵大扁平球状 (6×4×1 cm) 内腔に膨隆せる灰白色硬き腫瘍 1 個。4. 回盲部より上方約 3 m (空腸略々中央) 胃部と同様な胡桃大扁平状腫瘍 1 個。5. 右肘窩に大豆大、左肩胛骨頭部に米粒大、右乳嘴直下に大豆大、左心窩部に大豆大、左上膊外側略々中央に小指頭大各々 1 個の小結節が皮下にある。その他は栄養不良と老年による萎縮が主で腫瘍はない。

腫瘍の組織像： 左肺腫瘍、間質線維は大部分甚だ細く少々少量で散乱状になり腫瘍細胞間に進入混在して胞巢像なき類組織性像を示す。1 小部には線維索發育稍々良い所もあるが胞巢区劃はない。腫瘍細胞は多いが一般に少々粗開状に配列し血管は少々多く充出血像はない、細胞浸潤もない。腫瘍細胞は紡錘形、不正円形、方形等大小種々で所々に中等大の多核又は巨核の巨細胞が中等数にある。核は紡錘形、橢円形、不正円形から種々の不正形の者があり大小不同性が強い。染質は多いが核仁はなく分割像も甚少い。細胞体は淡赤染し輪廓は少々不明の者が多く多形細胞肉腫像である。右肺腫瘍も同様多形細胞肉腫像だが少々大形の紡錘形細胞が相当多く粗網状になって大紡錘形肉腫像の所もある。核不染部が所々にあるが壊死の外に死後変化もあるかと思う。肺門リンパ腺は洞カタルはあるが転移はない。胃部腫瘍は粘膜下織から粘膜層に占居し筋層とは関係がない。粘膜面の方の大部分は核不染、深在部は大体細棍棒状核の細長細胞が束状に種々の方向に切られた組織像で間質線維は細く少く細胞間に介入し類組織性像、腫瘍細胞は密在状で粗開状でない。先ず紡錘形細胞肉腫で滑平筋芽性の像と見て良い。1 小部に肺腫瘍に見た多形細胞肉腫像がある。腸腫瘍の坐位組織像は胃腫瘍と同像で大体紡錘形細胞肉腫で 1 小部に少々多形像がある。

その外に右頸部リンパ腺は腎血と洞カタルで転移はないが小指頭大のリンパ腺の被膜下に半米粒大限局性組織塊がある。5~6 個位の小囊胞の集合で壁は明らかに円柱状、方形上皮の被包があり、腔内に赤血球を充たす。それに接した被膜、腺材内にも上皮性包囲の小腺管様物が数個あるが内容は殆んど無い。又小腸の腸間膜附着部にあった小豆大の小囊胞は不正円柱、方形状上皮に囲まれ内容は剝脱上皮又は稀薄蛋白様物である。この像やリンパ腺の小囊胞様像は小さな組織奇形と思う。

本腫瘍の種類と原発部位： 上述の所見から肺、胃、腸、皮下結節等が何れも同種の者で、滑平筋芽腫或は滑平筋肉腫 (LMS) と見て良い。肺腫瘍の組織像は多形性が強く一寸 LMS と判定し難いが同様の像が胃腸腫瘍の一部に出ておるので何れも同じ腫瘍とした。

原発部位の決定は最もむづかしい。(A) 1ヶ所に原発して他に転移した場合。(B) 諸所に原発した多発性とするかに大別する。(A) は肺か胃腸かである。大さからいえば左肺が最も疑われるが組織像から肺腫瘍にかかる像の者を見ないというて良い。又胃腸転移は一般に稀な事からも肺原発は否定できよう。胃腸は往々筋腫が見られ稀には肉腫化があるから胃腸原発を考える。胃か腸かの決定は難しいが従来の文献から私は胃の方に疑いをもつ。しかし胃と腸とに原発した者かも知れない。(B) の多中心的発生も考えられない事はない。肺は別として胃、腸、皮下等筋腫の発生が往々見られる部位である。殊に頸部リンパ腺の小さな腺腫像や腸間部の小さな上皮性嚢胞等の発現の説明はつかぬが、本例では何か全身的に組織奇形があったかの疑いがある。私が胃、腸共に原発を疑うのもこの点にある。又全身的の多中心性発生を考えれば肺にも滑平筋があるから肺原発も否定するわけに行かない。何れにせよこの例のみで(A) か(B) かの判定や原発部の確定はむづかしい。唯私は恐らく胃原発か胃腸共に原発で他部を転移と考えられるという想定にすぎない。

161. 膵尾部に原発した多形細胞癌の1剖検例 永原貞郎

(岡山大学医学部病理学教室)

An Autopsy Case of Polymorphcellular-carcinoma of the Tail of the Pancreas.

SADAO NAGAHARA

原発性膵臓癌は稀なものではないがその大多数は膵頭部に原発し、膵体或は膵尾部より発生するものは甚だ少ない。Chauffard は膵体及び膵尾部癌の症状を“pancreatico-solaire”と記載したが、一般に膵頭部原発癌に対し極めて特異な像を呈し、しかも臨床診断は非常に困難である。われわれは臨床で噴門癌と思われた患者を病理解剖学的に検索し、膵尾部原発癌と診断する症例をえたので、ここにその所見の概要を報告する。

症例 臨床的事項 昭和26年1月(死前約10ヵ月)上腹部の圧迫感と食後2時間に鈍痛を覚えたが一時消褪。このような症状は半年後再び起り左季肋部に固い腫瘍を触れ、便通は秘結に傾き便の滯反応は陽性。死前1ヵ月腹壁静脈は怒張し、左肋弓下に呼吸性移動のない硬い腫瘍を1横指触れ、肝機能障害を認めるが腹水、黄疸を欠ぎ、血糖は71mg/dl、血清及び尿のデアスターゼは共に2⁵。尙血液梅毒反応は悉く陰性。レ線写真で噴門部に通過障害を認め、死前半月試験的開腹を行い、胃壁の噴門に近く癌腫があり、大網には拇指頭大から豌豆大の多数のリンパ腺転移がみられ、腸間膜、肝左葉にも無数の転移を認めた。手術創の経過はよかったが輸血、ビタミンB及びCの注射を行うに拘らず、昭和26年10月30日死亡。

病理解剖学的所見 病理解剖診断摘要：1) 膵尾部に原発し膵体部に浸潤した小兒頭大の多形細胞癌 2) 肝の小鶏卵大～五十銭銀貨大に至る腫瘍転移 3) 胃の浸潤性転移、噴門部及び小彎部における癌性潰瘍 4) 脾の栓塞性及び浸潤性転移 5) リンパ腺転移(胃大彎部-肝門部-大網一後腹膜一及び大動脈沿リンパ腺等) 6) 腹膜の広汎な播種性転移及び腹水 800 cc

7) 左胸膜における小豆大の転移結節 1 個、及び右肺中葉のリンパ行性転移 8) 空腸における小豆大の転移結節 1 個 9) 両側線維素化膿性胸膜炎及び右胸水 1700 cc 10) 右肺血性肺水腫、右肺上葉の肺気腫。

病理解剖学的所見摘要： 臓重量 1240 g, 尾部に 19×14×7.5 cm の帶黄灰白色弾力性軟、中心部の脆い腫瘍塊がある。組織学的に腫瘍実質細胞は上皮性で、細胞体は概ね類円形、橢円形一部紡錘形でエオジンに淡染するが、濃染性のものもあり、微細顆粒が網状にみられるものもある。核は類円形染色質に乏しく核小体も明瞭に認められる。一般にかかる腫瘍細胞が散在し数個連なる所もあるが管腔形成はみられない。又腫瘍実質細胞の密在するところでは基底細胞の性格を帯びるが、棘細胞は存しない。なお嗜銀線維は中等度存し細胞体との直接連絡はない。又核がヘマトキシリンに濃染する巨細胞も多数認められる。臓体部には連続性に腫瘍浸潤がみられ、実質細胞が不規則の管腔様形成を営む処がある。臓頭部には腫瘍浸潤は及ばないが、Langerhans 氏島は軽く萎縮し間質には硬化像は認められない。臓排泄管は強く拡張するが上皮細胞は Metaplasie を示さず、内腔にデストマ虫卵又は結石等をみない。肝重量 1910 g 頗る増大し、肝左葉の腫瘍浸潤は骨に波及して胃壁は著しく肥厚し、噴門部には小鶏卵大、小彎部にはソラ豆大の夫々 1 個の癌性潰瘍がある。

総括及び考按 原発性臓臓癌の母細胞には 1) 臓排泄管上皮、2) 腺細胞、3) Langerhans 氏島細胞の三者がある。Fabozzi は臓臓癌は悉くが Langerhans 氏島より発生すると唱えたが、Ssobolew は多くの臓臓癌は排泄管上皮より発生し、その際種々なる退行性及び炎症性過程に起る増殖と関係があるとし、形態学上腺細胞や Langerhans 氏島に由来したと思われる癌でさえ、種々の方面に分化した排泄管上皮にその根源を帰着させている。又排泄管上皮の Metaplasie を起した扁平上皮から癌が発生することも報告されている。本例の排泄管上皮には Metaplasie を認めないが、腫瘍細胞の密在するところでは基底細胞の性格を帯びている。臓硬化像を認めないが、腫瘍細胞が数個連なる所もあり、一部のものは原形質に粘液様顆粒もみられるので、この腫瘍母組織は未熟な排泄管上皮であると思う。なお本例は臓体及び臓尾部癌特有の症状及び病変を呈していた。

162. 乳幼児期へパトームの剖検 2 例 大東康幸, 大場育三

(山口県立医科大学病理学教室)

Two Autopsy Cases of Hepatoma in Babyhood. YASUYUKI DAITO,

IKUZO OBA

乳幼児期に癌腫の発生することは稀であるが、へパトームは他の臓器癌に比し多く見られる。本教室において 2 例の剖検を行ったので報告する。

第1例(執刀, 大場) 生後11ヶ月の男児。生後9ヶ月頃から右季肋下に鶏卵大の硬い抵抗を触れ、その後軽い咳嗽と食思不振があった。1ヶ月後受診時、貧血と黄疸、肝の著しい肥大、腹部の膨満、皮膚静脈の怒張を認めた。発症から2ヶ月で死亡した。ワ氏反応(一)。

剖検所見: 少量の漿液性腹水があり、肝は著しく腫大し腹腔の右半を占め、下縁は正中線で剣状突起下14.5cmに及んでいた。肝の重量は1080g。割面で右葉の大半は腫瘍組織で占有され、その中央は壊死、軟化し、大きな出血嚢を見た。転移はない。

組織学所見: 肝の腫瘍組織は結合織に乏しく、肝組織を思わせる様な細胞索をなし、その間には毛細管様の腔である。一方においてはその配列、細胞型は少々成熟した分化を示し、ハマルトームと思われるが、他方には細胞の大小、染色性並に増殖態度、グリコーゲンの不規則な分布、格子状線維の不斉等は明らかに癌腫性で、悪性ヘパトームの所見であり、しかして両者の間に移行がある。即ち過誤腫から発生したヘパトームと思われる。

第2例(執刀, 大東) 生後1年5ヶ月の女兒。生後1年1ヶ月頃から食思不振があり、1年4ヶ月頃受診時には黄疸、腹部の膨大、腹壁皮静脈の怒張、肝の著しい肥大を認め、脾を触れる。ワ氏反応(一)。

剖検所見: 黄赤色、潤濁した腹水約100cc、肝の重量1700g、割面では腫瘍組織は肝の左右両葉を占め、鶏卵大迄の多数結節があり、あるものは出血のため暗赤色或は黒色を呈し、又中心部軟化している。両肺には主に肋膜下に多数の大豆大乃至扁豆大の転移巣があり、脾は鬱血肥大を認めた。重量150g。

顕微鏡的に肝腫瘍は癌腫であって、ヘパトームの像を示し、肺の腫瘍も原発巣と同一の像である。

我が国において今迄に報告された幼少年期ヘパトーム例は約35例であって、それを統計的に観ると、2才以下の乳幼児期のものが58.6%を占め、その男女比は略々同数(45.7:54.3)である。

その発症原因については山極、貴家らは胎生期に迷入残胎した中胚葉原基から生ずるものであるといい、先天梅毒その他の原因をあけるものもある。私達の2例はいずれも極毒性変化なく、第1例は明らかにハマルトームからの移行像があるので先天性基元によるものとする。発症部位は右葉からのものが遙に多く、私らの第1例は右葉、第2例は左右両葉に亘っている。

転移は肝内においては門脈枝塞栓の形で早期に行われるが、肝外には一般におそく、本邦文献21例中、肝内29%、肺23.8%、腎、縦隔洞、横隔膜、腹膜各4.8%で、肝内に次いで肺転移が最も多く、私らの例は第2例のみ肺転移がある。

発症より死亡迄の経過日数は2ヶ月が最も多く、平均4.4ヶ月である。

163. 胸腺腫瘍に就て、綜覽並に自家例2例の報告 由比貞勝, 坂元純郎

On Thymic Tumor: A Review of Literature and a Report of Two Cases.

SADAKATSU YUI, SUMIO SAKAMOTO (Department of Pathology,

Tokyo Medical and Dental College)

According to Schlumberger tumors of thymic origin come, among variegated mediastinal neoplasms, second to neurogenic ones. Relative rarity of their incidence and still much disputable histogenesis of the thymic organ seem to have left this kind of tumors not yet satisfactorily classified, although in the Western countries comparatively vast accumulation of literature has been established. E. Lowenhaupt has recently published an attempt of histogenetic classification of such tumors into 6 types on the basis of her personally observed 16 cases.

Classifications appearing in the older literature have been more or less purely morphologic. For instance Eisenberg and Sahyoun classified carcinomatous, lymphosarcomatous and mixed tumors.

Abundance of reports on thymic tumors in Japanese literature are rather amazing. We could easily collect 75 of autopsied cases with relatively detailed description of their histology. Here we add short description of our two recently experienced cases of thymic tumor and present an attempt of new classification after reviewing the histologic features given in those 77 Japanese cases.

Case 1. T.H., male, aged 46, was admitted to the Tokyo Medical and Dental College Hospital on Oct. 11, 1951. Two years before admission he began to suffer from cough, pain at the right chest, sense of oppression and palpitation. Gradual increase of complaints was accompanied by dyspnoea. Fluoroscopic examination revealed a man's fist-sized shadow at the middle part of the right lung field. On admission marked venectasia at the side chest and the upper limbs were noted, but edema was absent. Signs of myasthenia were not recognized. Dyspnoea and cyanosis intensified. Exitus on Oct. 23, 1951.

Tumor findings at autopsy: A man's head sized tumor which occupied the whole anterior mediastinum was distinctly encapsulated by a dense fibrous tissue, grossly lobulated and elastic soft without undulation, weighed 2,700 g, $18 \times 32 \times 10$ cm in size. The enormously large tumor compressed the heart and both lungs down-posteriorly. Invasive character of the tumor infiltrating the surrounding organs and tissues was nowhere recognized. On cutting the tumor showed grossly lobulated pattern: yellowish fatty tissue constituted its right one-third, while the left half was occupied by multiple medullary grey-white nodules, varying 1 to 5 cm in diameter, and the central part was made of mingled fatty and medullary masses. Cystic and hemorrhagic degeneration were seen in the major part of those medullary parts. No regional or distant metastasis was found.

Microscopic examination: The tumor consisted of three main components.

a) Round hypertrophic nodules of primitive epithelial cells with poorly scattered foci of thymic epithelial differentiation. They are the main constituent of the tumor, remarkably often falling into cystic degeneration and hemorrhagic necrosis. There are richly cellular foci sharply limited by a thin layer of fibrous connective tissue, and made up of reticular cells which are relatively large and oval in shape, unstainable with silver impregnation and enclosing vesicular nuclei. Polymorphism or cellular atypia is not noted. Close resemblance to the primitive epithelial reticulum early in the embryonic stage is quite remarkable. In the nodules there are pretty many capillaries, some of which are dilated and filled with red blood cells. Occasionally differentiation of the primitive epithelial reticulum to the thymic epithelial cells are seen and the transitional forms are traced. b) Lympho-epithelial hyperplasia of the thymic elements reminding of the regenerative findings. The great cells which have undefined cytoplasm and poorly chromatic nuclei, resembling thymic epithelial cell congregate in solid strands, among fibrous stroma, sometimes extending as thin and long epithelial strands far into the fat tissue. In some places the strands enclose a narrow space (a gland-like structure). Lymphoid cells are often seen mingling with the epithelial strands. Transition between a) and b)-tissue is not quite distinct. Abortive Hassall's bodies are occasionally found in the latter strands. In some places the lymphoid elements even become predominant, displacing the epithelial structures. c) Rather massive fat tissue regarded as replacing remnants of adult thymus gland. The lymphoid cells and thymic epithelial cells remain among the fat tissue in irregular form with typical hyalinized Hassall's corpuscles. There are a few plasmacytes.

Case 2. M.C., a 58 years old wife. Had toothache, swelling of the right cheek and neck on Nov. 15, 1950, which did not subside after extraction of the tooth. Severe edema of the face developed since Dec. 1, which became severer when lying. On Dec. 11 she was admitted and a shadow was found in the mediastinal field at X-ray examination. Venous dilatation was present at the chest wall. Since Dec. 18 she was treated with X-rays (3,275 r) with the subsiding of the edema of the face and diminution of the mediastinal shadow by Feb. 7, 1951. In less than 2 weeks after cessation of the treatment edema of the face recurred accompanied by dyspnoea, sputum and severe coughing. She died on April 22, 1951.

Autopsy findings: General emaciation was marked. The face, side neck and the right hand were edematous. The main tumor was an ill defined, small apple sized, hard medullary mass in the right anterior mediastinum, embedding the aortic arch, v. cava cranialis, a. subclavir, causing thrombosis of v. jugularis and axillaris, compressing plexus brachialis and n. phrenicus on the right, and slightly infiltrating the right lung hilum and trachea. In the right anterior part this tumor was adherent to the sternum. Regional metastasis was seen in the left vein angle lymph node. A single distant metastasis was found in the right adrenal medulla. Microscopically the tumor was necrobiotic in larger parts. The

tumor cells are much variegated in size and shape, some small and resembling small lymphocytes, others large and polygonal, showing distinctly epithelial character. In general the latter cells are found isolated or in groups, forming small alveoli and forming infrequently rosettes or abortive glandular structures. Mucin formation was not seen. Anaplastic adenocarcinoma with abortive Hassall's bodies and with diffusely infiltrating scirrhous growth seems to be the most adequate expression of the morphology of the tumor. Invasiveness and cellular atypia characterized its malignancy. Squamous cell or oat-cell character was not encountered anywhere. There was no tissue which might suggest teratoid origin of this tumor. A few abortive Hassall's bodies were seen also in the adrenal metastasis.

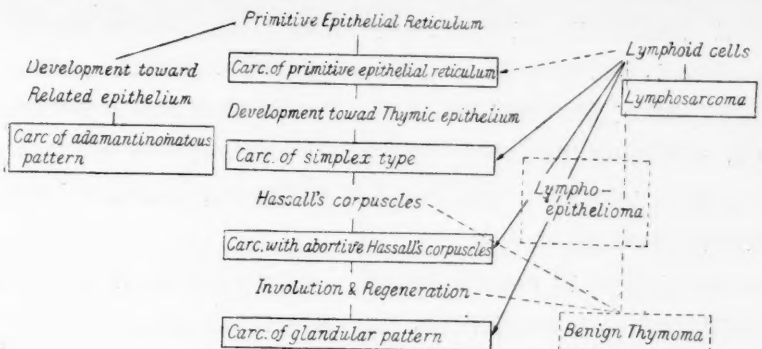
Comments: In the current diagnosis of a thymic tumor its location, shape, histologic components and relationship with the original organ are considered to be essential. Presence of Hassall's corpuscles is often given much importance. As for the thymic origin of our two cases there might remain no doubt. The enormously large size, almost beyond comparison in the world literature, in our first case and diffusely infiltrating anaplastic character with a single suprarenal metastasis including abortive Hassall's bodies in the second case make the further outstanding features.

Classification of the thymic tumor seems to have been very difficult owing to the diversity of the opinions concerning histogenesis of the thymic tissue. Based on personal observations of embryonic materials and a thorough review of detailed reports in Japanese literature including 77 thymic tumors we present a new histologic classification.

The thymus is principally an organ originally developing from the branchial epithelium. The epithelial masses become later, first after having reached certain stage of differentiation, infiltrated by lymphocytes (Hammar). One of those 2 different kinds of elements forms a tumor independently. Lymphosarcoma seem to appear in early ages (10—20 years), and epithelial malignancies accumulate in older ages (40—70 years). Infiltration of the epithelial malignancies by lymphocytes may occur in various grades of intensity: more typically differentiated epithelium seem to invite lymphocytes, but primitive reticular epithelium not.

The so-called lymphoepithelioma is regarded as a phenotype of epithelial tumor highly infiltrated by lymphocytes, and not a mixed tumor or a epithelial tumor with lymphocytic differentiation. Our case 1 falls into the first category and case 2 into the third category.

Classification of thymic tumor and their developmental relationships.



164. 右側頸部に発生した原発性胸腺腫の一剖検例

山田 実, 安藤清史 (札幌鉄道病院内科, 北大第二病歴)

Primary Thymoma of the Neck. Report of a Case with Autopsy.

MINORU YAMADA, KIYOSHI ANDO

胸腺を発生母体とする腫瘍は極めて稀で、その剖検例も甚だ少い。我々は右側頸部に発生した腫瘍で他臓器に全く転移又は原発巣を認めず、剖検によって原発性異処性の胸腺腫と考えられる例を経験したのでここに報告する。

患者は 45 才の主婦で家族歴、既往症に特記するものはない。昭和 25 年 5 月頃右頸部鎖骨上部に拇指頭大の腫瘍をふれたが疼痛はなく単に緊張感を覚えるのみであった。該腫瘍は徐々に増大し同年 8 月には鳩卵大に、翌 26 年初めには雞卵大に達した。同年 4 月本院外科を訪れたが、当時の外科所見は右側頸部に鶏卵大の腫瘍があり、皮膚面は正常、表面は平滑で少々弾力性がある。同年 7 月中旬腫瘍が幾分散化し一部に波動を生じたが疼痛はなかった。これを外科的に剔出し様としたが底部は深く鎖骨と癒着していたため不能に終った。切開部よりの内容物は粉粒様、コレステリン様物質の混合物で一部には腫瘍組織様のものが認められ、これは後に組織顕微鏡的に嚢嚢性の病腫と診断された。切開創は治癒する事なく日を経るに従い暗赤色の汚穢状を呈する潰瘍を形成した。9 月 20 日頃発熱 40°C に及び約 2 週間後 38°C 内外になった。この頃から病巣部の疼痛、嘔声、呼吸困難、全身衰弱を加え、10 月 17 日本院内科に入院した。入院時の所見は著しく竊度し高度の貧血があり衰弱が甚しい。右側頸部の腫瘍は鶏卵大以上で表面は暗赤色でザクロの実様にはじけて潰瘍を形成し、汚れ悪臭が強い。硬いが内部はもろく出血し易い。レントゲン写真で右肺下野に濃厚な陰影を認め且つ喀痰中肺炎双球菌を証明した。ラヂウムの適用は行ったがナイトロジエンマスタードは使用出来なかった。入院後

嚥下困難のため症状は悪化の一途を辿り 11 月 15 日死亡した。

剖検所見 右側頸部鎖骨に近く成人の手掌大の一見ザクロの実様の暗赤褐色の腫瘍がある他外表には異常なく、リンパ腺腫脹は見られない。腹腔にも特記すべき変化はない。胸腔では両肺共胸廓との癒着はなく液体の滯溜も認められない。且つ縦隔洞内には腫瘍その他異常は全く認められず、又胸腺の残存も証明されなかった。右肺はレントゲン像に一致して下葉にカタル性肺炎像を肉眼的にも顕微鏡的にも確認された。その他の臓器においては肉眼的には勿論組織学的にも何等特記すべき変化はなかった。

さて該腫瘍は筋層に深く入り込み内頸動脈に達し、左方は甲状腺右葉の外縁、上部は右乳嘴突起下端二横指に及び、下部は右鎖骨上縁、後方は右肩胛骨上縁に達している。腫瘍の甲状腺外縁部に接する部分では、組織学的に脂肪組織に囲まれて正常胸腺残存像を明かに認める事が出来る。即ち細網組織内に淋巴球様細胞の残存する皮質組織及び定型的 Hassal 氏小体の密集した部分を認める。該小体はその大きさ、及び形態学的性質は種々で正常胸腺特に幼年者に見られるような、単に石灰沈着を思わせる程度のものの外に球根状又は層状配列を示し互に密に寄り集り、中央部が著明な硝子様変性を呈しその核染色力も著しく減少したもの等があり一定していない。

腫瘍は概して細胞に乏しく線維性結合組織の発達が著明で、深く内部に入り所々太い索状分岐を出し、腫瘍実質組織を縦横に走り、到る所相互に連絡して網索を形成、ために腫瘍細胞は大小不同の不規則な胞巣或は蜂窩状に分割されている。腫瘍細胞は大型の扁平且つ多角形或は不正形を呈し、エオジンで淡染する原形質に富み、退行変性又は空泡形成を見るものもあり、核は概して大きく、クロマチンに富み、円形又は橢円形を呈し上皮性細胞の構造を示す。非定型的核分裂も随所に認められる。之等の細胞は互に原形質の突起により連絡し、原形質性網状組織を形成している。なお特異な点として之等腫瘍細胞組織の中にも中心性の渦巻状或は葱皮状構造配列を示す前述 Hassal 氏小体を所々に見る事である。又上記発達した間質中には到る所血管の新生が見られ、出血も可なり認められる。なお間質と実質とを問わず広範に散在性に淋巴球、中性球、形質細胞等の浸潤像を見る。

以上の如く正常胸腺組織の残存している点及び髄質の上皮性細胞の増殖並びにこれに間在して非定型的 Hassal 氏小体の出現を認める諸点から我々は本腫瘍を異所的に発生した髄質型胸腺瘤と考えたい。

165. 腫瘍性腹水を伴った細網肉腫の剖検例 佐藤春郎, 中村久也,

菅野本男, 石川澄男 (東北大学医学部病理学教室, 黒川内科)

An Autopsy Case of Reticulosarcoma Accompanied with Tumor Ascites.

HARUO SATO, KYUYA NAKAMURA, MOTOO KANNO,

SUMIO, ISHIKAWA

胃痛その他の腹腔内の悪性腫瘍の場合、腹水が著明に増加し、その中に腫瘍細胞を認めることは屢々経験する所である。しかし遊離した腫瘍細胞が腹水中で盛に分裂増殖するような例は余り多くはない。ここに報告する一例は、腹部膨満感と腹部腫瘤を主訴とする患者の腹水中に多数の腫瘍細胞の盛な分裂増殖を認め、死後剖検により、後腹膜部に細網肉腫が原発し、これから腫瘍細胞が腹腔内に遊離したものであることを確かめたもので、人間における所謂液状の腫瘍と考えられるものである。

症例：41才，男。家族歴，既往歴に特記すべき事なし。昭和25年11月，黒川内科外来で慢性胃炎の診断をうけた時は，吞酸，嘔吐以外に訴なし。昭和26年1月，腹痛と肋間神経痛で某医を訪れた際脾腫ありと言われ，4月中旬迄治療をうけたが治癒せず，その頃から腹水貯溜し，腹腔穿刺を2回行い腹水を排除した(300cc, 500cc)。腹部腫瘤は無痛のまま次第に増大，腹部膨満感高度となり，5月5日東北大学黒川内科入院。

入院時，腹部の膨隆と多量の腹水あり，左肋弓下から中腹部にかけて硬い凹凸ある腫瘤を触知，圧痛なく境界やや不鮮明なるも，脾臓痕らしきものあり。右季肋部に肝と思われる抵抗部あり。リンパ腺の腫脹なし。Wa. 氏反応(－)，血沈1時間値25耗。胸部レ線像で左下野に硬化性陰影あり，両側横隔膜上昇を認む。胃及び腸レ線像には異常なし。血液検査成績は赤血球447万，Hb 80% (ザリー)，FI 0.89，白血球数4800 (百分比は特記すべきことなし)。骨髓像でも特記すべき異常なし。肝機能検査に異常なく，フライ反応，友田反応共に(－)。腹水は淡黄やや白濁，比重1020，リバルタ反応(+)，蛋白量2.0%，遠沈して塗抹ギームザ染色で鏡検すると多数の腫瘍細胞が認められた。全て1個1個遊離した自由細胞で，集団性はない。大きさは直径20～40 μ 前後で丸く，原形質は強い好塩基性を示す。核は比較的大きく，円形乃至楕円形で原形質の一方に偏在を示すものが多い。不整形な核や二核乃至多核を有するものもある。1乃至数個の明瞭な核仁を有するもの多し。原形質は比較的少く，核の周囲に明るいホーフを有し，アズール顆粒が著明に見られるものがある。腫瘍細胞は有糸分裂を営むもの多く，前期から終期に至る迄の各相が全て存在していて，腹水中で分裂増殖を営んでいることが知られた。しかし細胞体に空泡を生じているものが可成り多数みられ，中には細胞体融解，核融解等の変性を示すものもみられた。これ等の腫瘍細胞はその後死亡する迄屢々試験穿刺した腹水中に常に多数見出され，数は益々増加し，高度に白濁した腹水は遠沈することなしに多数の腫

瘍細胞を認めることができる様にもなった。入院後7月21日に死亡する迄の期間に Nitrogen Mustard N-oxide (MBAO) の静注を行った(5月下旬に1週間, 6月初め5日間(この時は Nitrogen Mustard) 6月21日から7月10日総計 2.7 g)。注射を行うとその都度腹水は著明に少くなり、腫瘤の縮少を認め、腹部膨満感が軽快したが、白血球減少、悪心嘔吐等のため中止を余儀なくされた。注射を中止すると白血球数は数日で再び増加するのが認められた。末期には腫瘍細胞の浮遊する血性胸水も採取された。7月21日死亡。

剖検診断： 細網肉腫(剖検番号 72, 1951) (1) 左後腹膜部に大人頭大の肉腫形成。左腎、左副腎及び痔尾部の腫瘍内埋没。(2) 無数の遊離細胞の浮遊する乳状血性腹水の貯溜(500 cc)。(3) 大小腸漿膜下(特に網様垂)、大網、腸間膜、腸間膜淋巴腺の腫瘍浸潤。(4) 肝臓及び右副腎髓質内浸潤。(5) 左右肋胸膜の腫瘍浸潤及び腫瘍胸水の貯溜(左 1100 cc, 右 520 cc)。殆ど完全な左肺無気症。(6) 心臓の褐色萎縮。

腫瘍細胞はびまん性に各組織に浸潤し、結節を作る傾向が少い。組織学的には細胞は比較的小さく、原形質乏しく核の大きさは淋巴细胞程度であるが、核が明るく原形質が淡染する点は淋巴腺と全く異なる。又原形質が明らかに突起を出して互に連絡しているのがみられる。その間に円形の自由細胞が散在し、腫瘍の表層の増殖の強い部分には特にこの細胞が多い。この部分は銀好性線維も非常に粗な網を形成しているにすぎないが、腫瘍内部には格子状に細胞体に密着纏綿している定型的な像が認められる。

本腫瘍は後腹膜部(恐らく淋巴腺)から発生し、これから腹水中に腫瘍細胞が遊離増殖し、更に腹腔内諸組織、臓器に浸潤したもので、一部は腹膜後部を上行性に胸腔壁に達し、ここから胸水中に遊離増殖したものと思われる。就中腹水、胸水中での遊離細胞の増殖は極めて旺盛で、人間における液状の腫瘍というべきものの一例とみなされる。

尙本例はその経過中 MBAO を投与し、腹水の著明な減少と腫瘤の縮少を認めた。

166. 腫瘍性発育を交へた Hodgkin 病の一剖検例 山田 明

(広島医科大学病理学教室)

An Autopsy Case of Hodgkin's Granuloma Combined with Neoplastic Features. AKIRA YAMADA

肉腫化せる Hodgkin 病は既に Ewing が Hodgkin 肉腫と命名し赤崎教授等も細網肉腫への移行を肯定しているが、非定型的 Hodgkin 病には解明されねばならない点が多いので腫瘍性発育を交えた1剖検例を追加する。

臨床経過： 52才、男。昭和24年10月左腋窩淋巴腺の拇指頭大腫脹と心悸亢進を覚え、翌年4月には頸部淋巴腺も腫大、爾後不定型発熱、全身表在性淋巴腺の腫脹、縦隔竇における

圧迫症状等が現れ、X線照射(41回)、Nitrogen-mustard(20mg)等も効なく末期には黄疸を伴って26年12月5日死亡した。血液像は入院時(26年6月)赤血球数202万、血色素30%、白血球数11,200(桿核球7、分節核球72、淋巴球14、単球5、好酸球2、好塩球0%)、死亡前日の12月4日には赤血球数149万、白血球数13,600(桿核球76、分節核球20、淋巴球0、単球3、好酸球1、好塩球0%)、栓球数は末期の11月中旬にて147,000であった。入院時の左腋窩淋巴腺の試験切除検査では癒着、Packet形成なく、組織像は少々定型的でSternberg巨細胞可成多く、好酸球も多数見られ肉芽腫内繊維形成、既存繊維成分の増殖も認められる。

剖検所見：全身表在性淋巴腺は概ね中指頭大以下で原発腫と思われる左腋窩淋巴腺も小豆大、大豆大各1個に縮小している。これに反し体腔内淋巴腺の変化は甚だ顕著で、前縦隔淋巴腺は左側では $2.8 \times 1.5 \times 1.2$ cm 大一示指頭大、右側では拇指頭大、気管分岐部淋巴腺は雀卵大、気管周囲及び気管枝淋巴腺は大豆大一雀卵大で累々たる塊状をなし縦隔竇内の血管を圧迫している。胃大彎側には $2.0 \times 1.0 \times 1.2$ cm、小彎側噴門近くには $2.5 \times 1.8 \times 1.3$ cmのものがある。肝門部淋巴腺は超拇指頭大に3個腫大し総輸胆管を絞扼し、脾淋巴腺は小鶏卵大一豌豆大、脾頭部淋巴腺は中指頭大である。後腹膜淋巴腺は腸骨動脈分岐部より上部の腹部大動脈周囲で豌豆大一鶏卵大に多数腫大して塊状をなし大きさ $15 \times 7 \times 2$ cmにも及び、これに $8 \times 2.8 \times 2$ cm、 $3 \times 2 \times 1.5$ cm 大の右腸骨淋巴腺が連続している。その他右Ⅱ、Ⅵ胸骨淋巴腺は夫々大豆大、拇指頭大、腸間膜淋巴腺は米粒大一拇指頭大である。これらの腫脹顕著な淋巴腺では被膜の繊維性肥厚強く相互の癒着はあるがPacket形成は著明でなく、断面は概ね黄疸着色した灰白色一帯赤灰白色、髄様で壊死、繊維増殖の窺われる所もあり、硬度も部位により異なるが大体弾力性で少々硬い。肝は1,550g、断面には帯黄灰白色一帯赤灰白黄色の形不整の小結節が彌漫性に見られ黄疸が存在する。脾には脾腫(353g)があって表面は粗大顆粒状、脾髄には米粒大一蚕豆大の多彩な小結節が多数存在して所謂斑岩脾である。大網にも $3.5 \times 2 \times 1.5$ cmの結節の外米粒大一大豆大のものを多数に認める。大腿骨骨髓は赤色髄で中央部に大豆大結節数個を見、副腎は少々小、左 $4.5 \times 2.5 \times 0.5$ cm、右 $4.5 \times 2.2 \times 0.3$ cmで左副腎髄質に半米粒大結節を認める。爾他の所見としては甲状腺萎縮(左葉 $3 \times 1.5 \times 0.9$ cm、右葉 $2.5 \times 1.0 \times 0.3$ cm)、睪丸萎縮が少々特異で、又主として縦隔竇淋巴腺腫大に基因する腔水症(腹水1,200cc、胸水300cc)及び四肢浮腫、大動脈硬変症が見られる。

組織学的所見：淋巴腺、臓器内結節の組織像は部位によりその程度を異にし、同一組織でも一様ではないが、一般的に定型的Sternberg巨細胞は尠くこれと同じ由来と考えられる単核性大型の細網細胞の増殖が極めて著明であるのが目を惹く。即ち大型の細網細胞の増殖の顕著な部分、かかる細胞の外に繊維形成をも見る部分及び繊維形成と好酸球集簇の強い部分が種々混在している。この大型の細胞は色質が尠く1~3個の好酸性の核小体をもつ胞状核の細胞

で核分割像も見られ、或はその原形質突起で相互に連絡し嗜銀繊維とも密に関連している。しかも細網細胞と殆ど同一形態学的特徴のものから **Sternberg** 巨細胞に近いもの迄種々の移行型が見られる。更に又特に大型細胞の多い部分ではかかる多型性の細胞が少量の結締組織を介して秩序なく配列し **Hodgkin** 病に特有な各種細胞を殆ど欠きしかも血管内或は被膜内への侵入傾向も窺われる等腫瘍状發育を呈している所もある。かかる像は殊に後腹膜淋巴腺に強い様である。淋巴腺以外の結節も同様の組織像で、肝にはその他吸収性黄疸像を、脾には濾胞萎縮、竇拡張、纖維増加、血鉄素沈着を、副腎には皮質萎縮、胆固素減少を、骨髓には造血像を認めた。又右副腎、腎にも肉眼的には見なかったが組織学的には結節を認めた。その他の諸臓器には結節はなく甲状腺、睪丸、膵、脳下垂体前葉の結締組織増殖、膵島の軽度肥大等の内分泌腺変化が少々注目される所見である。

考按及び要約：本例は細網内皮系に系統的病変を示し初期像の **Sternberg** 巨細胞、纖維症、好酸球出現、病像の多様性等、又剖検時には腫瘍性發育をも見た点から腫瘍性發育を交えた **Hodgkin** 病と診断されるべきものである。少々興味をひく内分泌腺の萎縮は本症に直接関連をもつか否かは今後の検討を要するが、少くともかかる変化の中甲状腺、睪丸の夫は無防禦に照射されたX線が責を負うべきもので、これ等内分泌腺の変化は本患者の死因に可成重大な影響を与えたであろうとは考えてもよいであろう。**Hodgkin** 病の腫瘍化については **Waugh** は細網内皮系の発生学的觀察からその繁殖性病変を解析して細網組織の過形成、降形成、腫瘍性繁殖は夫々一応炎性反応、細網症、細網肉腫とされるがこれ等は互に関連し移行する疾病系列をなすとし、**Hodgkin** 病はこの系列の降形成に近い過形成の位置を占めるので屢々腫瘍化するといい、本例もこの立場で容易に理解される。又腫瘍組織の X 線照射は屢々残存細胞の巨大化を招くとの天野氏の見解を考慮にいれると、本例において内分泌腺の萎縮を惹起した程の X 線照射はその腫瘍性發育を交えた事に対し興味ある示唆を与える。

本例は 53 才の男に見た腫瘍性發育を交えた **Hodgkin** 病で所謂 **Hodgkin** 肉腫を思わせる例である。

167. 廣汎な腹腔内轉移を示した甲状腺腺癌の一剖検例 姫野多喜男

(広島医科大学病理学教室)

An Autopsy Case of Adenocarcinoma of the Thyroid With Extensive Metastasis into the Abdominal Cavity. TAKIO HIMENO

甲状腺腫瘍の肝臓転移は稀であるが、剖検により漸く甲状腺腺癌の肝臓転移を闡明した一例を得たので追加する。

臨床経過：61 才の女。昭和 26 年 8 月頃左季肋部の鷲卵大の腫瘍に気付き、それはその後

急速に増大し、鈍痛、発熱、下血を伴った。9月試験切除検査により癌腫の存在は確認されたが遂に原発癌不明の儘同年10月10日死亡した。

A. 主要剖検所見：中等度に羸瘦し全身の脂肪織の膠様退縮著明。甲状腺；左葉 $11.2 \times 3.2 \times 2.4$ cm, 右葉 $11.7 \times 3.2 \times 2.0$ cm, 峡部 $3.0 \times 2.0 \times 1.3$ cm, 65 瓦。表面凹凸不平，周囲組織との癒着は著明でない。剖面，概してコロイド含有貧，少々淡灰白色色調を帯びた赤色。硬度は増加しない。腹腔内；腫瘍小破片を含む血性腹水を多量に容れ，腫瘍は $24.0 \times 1.0 \times 14.0$ cm, 分離不能の肝臓，脾臓を含めて約 3,600 瓦。腹腔上 $3/4$ は肝左葉と密に関係する腫瘍で占められる。腫瘍は大網，前腹壁膜，両側体壁腹膜，胃，脾及び胆嚢の一部と纖維性に癒着している。剖面は大部分帶赤褐色，極めて液状成分，凝血に富んでいる。なお肝左葉は被膜下に比較的健康な外観を呈する肝実質を認めるが漸次腫瘍組織に移行している。腫瘍の一部は十二指腸幽門輪から4横指下の部に小指頭大の膨隆として十二指腸内腔に侵入している。肝右葉 18.5×7.0 cm で腫瘍組織の存在は認めない。肝門部淋巴腺は蚕豆大に腫脹し，十二指腸淋巴腺には小豆大のものの数個あって剖面は共に灰白色，髓様である。卵巣は強く萎縮し，これに接して半鶏卵大の腫瘍がある。その他の臓器殊に肺臓，骨，淋巴腺等には転移癌は認められない。

B. 主要組織学的所見：甲状腺；乳嚢状发育のない，概して明るい長楕円形或は桿状の核を有する低い骰子形乃至扁平，時には被膜様に薄い上皮細胞より成る比較的大型の濾胞が割合に目立つが，円柱状の上皮を有し分泌空胞の多いものも相当に存在する。又明るい円形核を持つ稍々大型の濾胞上皮が索状に並んでいる部分もある。被膜は肥厚し，間質の結締織には種々の程度に小円形細胞の集簇癌が見られるが，淋巴濾胞の形成は顕著ではない。更に又好エオジン性の豊かな原形質と概して胞状の核をもつ多角形乃至不正骰子状で，その一部は所謂 Hürthle 細胞を思わせる上皮性細胞が細胞間に纖維性物質の介在なしに，小索状に或は細葉性の配列をとりつつ胞巢を形成し間質，被膜内に迄も浸潤している。これ等の細胞には明らかな異型性が認められ，所々に甲状腺濾胞の模倣を示し，或は狭い不正形の屈曲した管腔を囲み，コロイドを容れることもあるが異型性の強い所ではコロイドは見られない。異常核分裂も著明ではないが存在し，殊に間接分裂は相当見られ巨細胞形成も可成認められる。しかし他方一濾胞において濾胞上皮の大部分は略々正常の所見を示すに反し，一部が退形成性の変化を示し，その悪性化への移行像と認められる所見も所々において認められ，又腫瘍細胞が小血管内に侵入している像も見出され得る。肝転移癌；腫瘍細胞は概ね大形にして極めて高度の多型像を示し所々において僅かにロゼットの像を示すに過ぎないが，部分的には甲状腺に見たる好エオジン性原形質を有する細胞に似た大形細胞が胞巢をなす所，或は甲状腺濾胞上皮に類似した胞状核をもつ円柱乃至骰子状上皮細胞が充実性に或は管腔を形成して甲状腺濾胞を思わしむる所もありて部分的に差がある。腫瘍細胞の坏死は著明であるが粘液分泌の像は見られない。十二指腸壁浸潤癌；腫瘍組織は比較的に明るい大型の胞状，円形に近い核を有する多角形乃至骰子状の細胞よ

り成る嚢様癌をなしているが癌細胞には粘液分泌の像は見られない。又健康なる十二指腸粘膜部は癌組織と比較的劇然と境され粘膜上皮の悪性化は認められない。卵巢；癌組織の実質内への侵入する像はなく、その腹膜面並に周囲結締組織内に癌細胞巣を作っている。十二指腸淋巴腺、肝門部淋巴腺には明瞭なる癌転移が証明される。その他の臓器、淋巴腺には癌腫の発生乃至転移の像は見出されない。

C. 考按並に要約：本例は生前その原発癌は窺い知ることすら出来ず、剖検により漸く甲状腺腺癌なる事が判明したことは、主として重量 65 瓦という正常平均値の約 3 倍に近い甲状腺腫を有し乍ら、これによる何等の症状も無く、又甲状腺腺癌に通例見られる肺、骨への転移がなく極めて特異の発育を示した事によるものである。甲状腺の組織像から、甲状腺腫を基礎として腺癌が発生したことは、その上皮に見られる限局性の退形成の像から更に腺癌の組織像迄の移行像が証されることで明らかである。この事は又文献的にも甲状腺悪性腫瘍は良性甲状腺腫より極めて高率に発生したというが如く、甲状腺腫が屢々悪性化を起す事は既に認められた事実であるからでもある。なお左右両葉の何れが原発癌であるかは不明である。最も顕著な腹腔内腫瘍は、それ自らを原発癌とすべき所見の得られなかった事、甲状腺以外には悪性腫瘍を発見しなかった事、更に甲状腺腺癌の転移は諸報告に見るが如く相当高率に見られ、しかもその転移形式も甚だ屢々血行性である事と共に Kawaitsky, Ehrharat の肝臓転移報告の文献的勘案から甲状腺腺癌の肝への血行性転移と解され、卵巢周囲に生じた転移は腹腔内播種に、肝門部淋巴腺、十二指腸淋巴腺転移は肝臓並びに十二指腸からの淋巴道性増殖に帰せられる。甲状腺悪性腫瘍の常として転移組織像は極めて複雑ではあるが、なお肝転移癌においては最も強く疑わる可き肝或は消化管の癌腫の特徴はなく却って甲状腺濾胞上皮細胞を僅か乍ら推せしめる部位も見出されたのは甲状腺を原発癌と断定させる他の証左ででもある。

本例は 61 才の老女の甲状腺腫より発生した甲状腺腺癌で、肝臓に巨大な転移を起し、転移癌のみが臨床的には前景に出され、遂に生前原発癌の判明しなかった興味ある一例である。

168. 乳癌を原発とする Krukenberg 氏腫瘍の 2 例

増淵一正、太田邦夫、星野智雄、堀 政登、柳原潤三、田中 貢、皇山耕吉、

天神美夫、松尾和幸（癌研究所）

Two Cases of Krukenberg's Tumor Originating from the Breast Cancer.

KAZUMASA MASUBUCHI, KUNIO OOTA, TOMOO HOSHINO,

MASATO HORI, JUNZO YANAGIHARA, MAKOTO TANAKA,

KOOKICHI HATAKEYAMA, YOSHIO TENJIN, KAZUYUKI MATSUO

乳癌を原発とする Krukenberg 氏腫瘍は本邦には報告を見ない。外国では極めて稀に見る

と言う者と、かなり屢々見るといふ者がある。即ち、Török 等 (1880) は 336 例の乳癌中 26 例、Gross (1888) は 114 中 3、Paget (1889) は 736 中外見上 0、Williams (1894) は 44 中 1、Crile (1931) は 520 中 1 に見たのみというが、Handley (1922) は 53 中 6、更に Warren 及び Witham (1933) は 162 (2 例の肉腫を含む) 中 15 (9.3%)、Saphir 及び Parker (1941) は 43 中 7 (16.3%)、Sicard (1948) は 38 中 11 (29%)、Karsh (1951) は 148 中 18 (12.2%) に証明したという。

本邦で報告のないのは、事実見当らないのか、精査の機会を欠いているのか、恐らく後者であらうと思われる。

私共は本症の 2 例を発見したので報告する。

症例 1. 35 才 11 ヶ月、5 回経産婦、終産 32 才、その後右乳腺のみで授乳した。1950 年 10 月より咳嗽、12 月右乳腺腫瘍を気付き、12 月 20 日癌研外科に入院。R. 400 万、W. 6200、Hb. 90%、血沈 1 時間 11、尿 Benzidin で潜血弱陽性、左肺下野濁音、レ線で陰影あり。右乳腺の内上部及び外上部に拮指頭大及び豌豆大球形の硬い腫瘍あり、移動性良好、右腋窩節を触れる。腹部やや膨満し、腹水中等量、両側卵巣は鶩卵大、硬固で可動性。診断：右乳癌兼両側卵巣腫瘍。第 1 回手術 12 月 22 日、右乳房切断、腋窩廓清。腫瘍は $1.7 \times 1.2 \times 1.2$ cm 及び $0.8 \times 0.6 \times 0.6$ cm の大さの乳癌で後者は乳腺内転移と思われる。第 2 回手術 1951 年 1 月 8 日、開腹、腹水は淡褐色透明 2.2 l あり、腹膜全体殊に子宮附近に米粒大以下の多数の播種性転移あり、しかし胃、腸、肝、脾及び子宮、卵管に原発と認められる所見はない。両側付属器剔除を行う。1 月 20 日退院、その後衰弱して 4 月 19 日 (術後 101 日目) に死亡す。

別除物所見：乳房の周辺部は乳腺組織の正常型萎縮像が見られる。結節の中心は彌蔓性病性浸潤及び繊維化を認めるが、又、萎縮した腺房も残存する。Mucicarmin 及び McManus 氏染色により粘液産生腺癌の浸潤を認める。一部に癌性リンパ管炎を見る。その部は明かに腺房腺管性腺癌の構造を呈する。これは卵巣転移像と同じ構造である。

卵巣：右 $11 \times 7 \times 4$ cm、左 $11 \times 7 \times 4.5$ cm、腎形、灰白色、弾力性硬、表面平滑で被膜はやや肥厚する。剖面はゼラチン様実質性で、一部に指頭を容れる程の囊腫がある。組織学的には中等大の胞巣形成の明らかな腺癌の彌蔓性病性浸潤あり、浮腫を認める。両側の卵巣門部リンパ管に癌性栓塞あり、癌は著明な粘液産生を伴った Adenocarcinoma cylindrocellulare tubulare medullare で乳癌の像と同じと考えられる。

症例 2. 37 才 8 ヶ月、2 回経産婦、21 才肺門腺炎、乾性肋膜炎。現症経過：1946 年より右乳腺に刺痛、1949 年 10 月硬固を触れ、次第に増大し、1950 年 4 月千葉大・外科で右乳癌手術、術後レ線照射を受けた。その後左乳腺にも腫瘍を生じ、1950 年 12 月左乳癌手術を受けた。その後上半身に浮腫を生じ、胸部圧迫感、心悸亢進あり、手術瘢痕部に米粒大乃至小豆大の硬い結節が多数発生した。1951 年 5 月、下腹部腫瘍を触れ、千葉婦人科で診査開腹に次で

レ線照射をうけた。1951年7月癌研婦人科に入院。当時、上半身浮腫著明、胸部皮膚は硬く、萎縮し、黒褐色を呈す。胸部、上肢、背部に小結節が無数に散在する。内診するに、子宮は著変なく、両側卵巣は鶏卵大、硬固の腫瘍と化し、可動性。R. 414万、W. 4600、Hb. 71%、血沈1時間80、7月16日より20日までNitrogen-Mustard 17.5 mgを注射したところW. 1900となり中止、8月6日より13日まで32.5 mgを注射、8月23日一応退院す。10月7日発熱と衰弱のため再入院。卵巣腫瘍は鶏卵大に増大している。N-Mを12日より31日までに40 mg注射した。卵巣腫瘍は増大し下腹痛及び腰痛を訴えるので12月3日子宮及び付属器切除を行う。腹水は少量のみ。12月半頃より心囊炎を発し、12月25日死亡す。

手術材料所見：乳腺は千大より割愛をうけて検査した。左右同様の、中等大散子細胞からなる小胞巣状腺癌で大部分は明らかな管腔をつくることなく、小索状の浸潤を示す。リンパ行性浸潤の性状が強い。両側腋窩部の標本には静脈内侵入の像を見る。卵巣は右8.0×4.2×4.5 cm、左7.8×4.5×4.5 cm、表面は凹凸不平、灰白色、硬固、剖面では右に一部嚢腫化した部分を認める他、実質性である。組織学的にも左右同様の像を呈し、卵巣の上皮性成分は全く認められず、僅かに数ヶ所に島嶼状の浮腫性間質が残存している他は全体が彌蔓性癌浸潤によって占められている。中心の大部分は腫瘍並に間質の壊死乃至死生状態を呈しているが、辺縁部では癌は明らかに乳腺及び他の部に認められたと同様に小胞巣状索状の発育形式をとり、稀に明らかな小管腔をつくり、又は小嚢胞状変性に陥っている。これ等の管腔の内容並に実質性癌巢内の癌細胞内空腔に酸性粘液多糖類の反応が現れる。印環細胞変性は認められるが特徴的といえる程度に高度のものではない。門部では多数の拡張したリンパ管内に癌組織が発育しているのが見られる。血管内の癌細胞は殆ど証明されない。左卵管粘膜固有層内にかなり発達した実質性嚢様の癌細胞増殖が見られた。子宮には著変がない。

剖検所見：乳癌手術部の局所再発。リンパ行性播種は前胸廓壁、両腋窩、鎖骨上窩、頸部、甲状腺、上前縦隔、後下縦隔等に広汎に見られる。血行性転移は骨に最も顕著で左第3肋骨後部、胸骨体部、右第10肋骨等に結節状の腫瘍を形成し、骨盤部骨路は極めて広汎に犯されている。肝、肺、腎等は犯されないが両副腎、左心室心筋及び甲状腺内に大小の血行性転移が見られる。脾には転移なし。胸水は両側に、又心囊液は240 ccに達し、高度の癌性纖維索性心囊炎を見る。腹腔では左横隔膜を通じて下行した後腹膜浸潤が左副腎及び腎被膜を犯し、右は腹腔動脈から放射状に右副腎及び右腎被膜に伸びる癌浸潤並に彌蔓性の播種が見られた。子宮、付属器切除後の手術野には特に発達した癌結節は見られない。経過中のレ線照射並にN-Mの影響は脾の濾胞の高度萎縮を認める程度のみである。

本例はリンパ行性転移も極めて高度であるが、これはむしろ連続性浸潤の性格が強く現れている。他方、骨を代表として血行性転移の現われている点から、遠隔部に見られる転移は血行性と考えてよい。卵巣転移もこれに入るべきものであろう。腹腔内播種は卵巣の変化に比して

軽度で且つ比較的新らしいから、卵巣への経過とは考えにくい。

以上、私共の2例は、何れも高度の転移を伴い、その一つとして卵巣転移が顕著に見られたもので、結局、死の転帰を辿ったのであった。原発部から卵巣への経路は確言は困難であるが、第2例目は剖検による詳細な検査所見から、恐らく血行性のものと考えられた。

169. 原発性卵管癌の1例 増淵一正, 天神美夫, 皇山耕吉, 柳原潤三,

太田邦夫, 田中 良 (癌研究会附属病院婦人科, 癌研究所病理部)

On the Primary Carcinoma of the Fallopian Tube. A Case Report.

KAZUMASA MASUBUCHI, YOSHIO TENJIN, KOKICHI HATAKEYAMA,
JUNZO YANAGIHARA, KUNIO OOTA, MAKOTO TANAKA

原発性卵管癌は比較的に稀に見られ、日本における報告は今日までに18例あるに過ぎない。本症は1886年 Orthmann が始めて記載したが、それ以前に Renaud (1847), 次で Rokitsky (1861) の症例あり、Orthmann までに13例が見付けられたという。以後の報告例は漸増し、1951年 Roth は486例に達したと報告した。私共は本邦第19例目を経験したので概略を報告する。

症例 51才6ヶ月主婦。父喉頭痛、姉子宮癌で死亡。初経14才、以後正順、持続4日、中等量、障碍なし。結婚21才、5回妊娠、初産21才9ヶ月、終産34才6ヶ月、第4回妊娠は人工中絶施行。閉経1951年1月。既往症は、12才肋膜炎、45才黄疸。

現症経過：1951年6月半頃より肛門附近に緊張不快感あり、便秘に傾き排便に際し通過が稍々障碍されるように思われた。一時症状の軽快を見たが8月に増悪して来た。出血及び帯下は全く気付かない。初診8月15日、当時栄養中等、少々貧血す。腹壁緊張す。子宮は後傾屈、大さ及び硬度尋常、腔部糜爛なし。右付属器は驚卵大で一部囊腫状、一部硬固で不正形を呈し子宮の後方に変位し浮動感がある。圧すると肛門に放散する鈍痛を訴える。左付属器は超卵大囊腫状。腔内容塗抹標本中に癌細胞を認めず。診断：右卵巣囊腫の悪性化？ 8月20日入院：体重40kg, R. 391万, W. 7000, Hb. 80% (Sahli), 血沈1時間18mm, 中性嗜好球53% (桿状核1%, 分葉核52%), リンパ球38%, エオジン細胞7%, 大単核・移行型2%, 血圧122-71, 血液ワ氏反応陰性, 尿異常なし。8月22日手術施行。開腹するに大網が正中線附近で腹膜に癒着しているが陳旧性でなく容易に剝離し得。Douglas 窩に血性漿液性の腹水約100ccを認む。子宮及び左卵管はほぼ正常。両側卵巣は囊腫状。著明な所見は右卵管で、これは拇指よりも大きく、恰も腸詰様を呈し、子宮の後方に廻り、その中間部はDouglas 窩腹膜に癒着していた。廻盲部附近の漿膜面に粟粒大、半透明の小結節が散在していた。子宮及び付属器の全別出術と虫垂切除術とを行った。

術後診断： 右原発性卵管癌。術後 14 日目から Röntgen 照射を行い，7 ヶ月を経た今日健在である。

剔除標本肉眼所見： 右卵管一膨大部から中央部に亘って腫瘍を形成し，その表面は淡紅色，滑沢で血管走行を認める。形は腸詰様で弾力性柔軟である。腹口端は閉鎖す。中央部で迂曲し，実質性硬固の腫瘍が漿膜を破っている。その部は灰白色を呈している。峡部は異常なく，恰も莖をなしている如くに子宮と連結している。腫瘍となっている卵管部の長さは 13 cm，巾は 2 cm 位。剖面は乳嘴状，灰白色で，管腔には黄色濁濁液が少量存在す。左卵管は異常なく，両側卵巣は囊腫で，右はチョコレート状の内容物であるが左は無色の漿液であった。子宮は特変なく，虫垂も異常なし。

組織学的所見： 右卵管の 1 側に莖部を有し，主として管腔内に發育してこれを拡張充填した乳嘴状の腫瘍がある。残部粘膜の大部分には萎縮した正常型の上皮が見られる。筋層及び漿膜は大部分において浸潤を受けないが，腫瘍の基部においては明らかな浸潤性増殖の像が見られる。細胞異型は中等度に見られるが，核分裂像は特に多くはない。腫瘍の原型は乳嘴状円柱上皮癌であるが管腔を囲むところもある (Adenocarcinoma papillo-tubulare exophyticum)。間質中には中等度の円形細胞浸潤があり，又，所々にリンパ濾胞の新生が起っている。左卵管は萎縮がある他著変なし。子宮：内膜は萎縮した老人性の内膜腺が見られる。囊性変化はない。一部筋層に軽度の Endometriosis がある。その他筋層に著変はない。頸管内膜及び陰部に悪性化の病変はない。糜爛腺の増殖及び囊性変化が極めて強い。卵巣：多数の白体がある。線維性萎縮性間質に囲まれた上皮を欠いた囊腫がある。

以上の如く，右卵管癌で，原発性のものと認められる。その組織分類は，a) 乳嘴状の性状保存，b) 中等度の成熟を示す，ことなどから，Hu-Taymor-Hertig の，Grade II: Papillary-alveolar type に最も近いものと考えられる。

本邦症例と欧米の報告との比較： 日本の 19 例を統計的に観察して欧米の報告との異同を比較し，顕著な事実を拾ってみる。

年齢分布： Dietrich, Zangemeister 等の報告の如く，外国では 40~50 才が半数を占め，51 才以上の高齢者では少なくなっているが，日本の 19 例では，51~55 才が 8 例 (42%)，56~60 才が 3 例 (16%)，即ち 51~60 才は 11 例 (58%) を占め，本邦の好発年齢は少々高齢になっている。

罹患側： 外国では，左側，右側及び両側がほぼ同様の罹患率であるが，日本の 19 例中両側は僅かに 2 例 (10%) のみである。

経産回数： 外国の報告と略々同様で，不妊 40% で高率を示し，1 回経産は 26.5%，2 回経産以上は 31.5% となり，多産婦は少い。

170. 腔壁黒色肉腫の一例 初鹿野浩

A Case of Malignant Melanoma of Vaginal Wall HIROSHI HAJIKANO

(Department of Pathology, Tokyo Medical & Dental College)

Malignant melanomas are said to be found, though not very frequently, in the regions where epidermis and mucosa come in contact with each other. Reports on melanoma of oral mucosa are not rare, but those of vaginal melanomas are extremely scarce.

Clinical Data: H.A., a housewife aged 34, who had normally delivered 2 children, had been suffering from bronchitis since March 1948. Fluorography on Sept. 1949 revealed exudative plurisy on the right. PAS was administered for 3 weeks since May, but coughing and expectorans increased and moist rales were heard over the chest. She had been complaining of dense purulent leukorrhoea and then hemorrhagic one since Jan. 3, 1950. A massive genital bleeding was seen on April 13, 1950 and a vaginal tumor was found by a doctor.

On May 16, 1951, she was sent over to our hospital; on gynecologic examination the vaginal lumen was filled by a soft tumor of hen's egg-size, arising from its right anterior wall and being covered with smooth vaginal mucosa. The lower portion of the tumor was necrotic and bleeding. Biopsies, on July 3 and 16, suggested an unidentified malignancy. On Aug. 3, 1951, the third biopsy was diagnosed as polymorphocellular sarcoma; there had been no melanin-like pigment. She became dyspnoic since Aug. 23 and died 4 days later.

Autopsy findings: A *vaginal tumor*, arising from the right anterior wall of the upper part of the vagina was soft, medullary and of goose-egg-size ($7.5 \times 6.5 \times 5.0$) and protruded with broad base into the vaginal lumen, falling in hemorrhagic necrosis in the apical part. Cut surfaces of the tumor were grayish-white and amelanotic. A thin layer of tumorous infiltration extended subepithelially to the vaginal wall just opposit to the main tumor, with remarkable melanotic coloration. The tumor has invaded the posterior wall of the bladder, and the anterior wall of the rectum, preserving their mucosa. The urethra, uterus, adnexes, Douglas' pouch and vulva were free from neoplastic invasion. The skin showed no change.

No metastasis, regional or distant, was found anywhere, except only a single pea-sized one in the left lobe of the liver, which was spherical and dark brown coloured. Severe bilateral lung tuberculosis was the direct cause of the patient's death.

Microscopic Examination: The tissues removed from the main tumor ante mortem and those found at autopsy were essentially of the same structure, but there were certain variation in histologic appearances of different portions.

In the majority the tumor cells were composed of spindle cells, having scanty

cytoplasm and partly arranged in wavy streams. These cells were almost uniform in size and shape. The nuclei were large, spherical and hyperchromatic, and mitotic figures were rare. The nucleoli were usually not seen evidently. In other parts their cellular pattern was somewhat polyhedral and reticular, with a delicate net of argentophilic reticulum surrounding almost every single cell. The nuclei were large and hyperchromatic, and their nucleoli were not prominent. These cells were completely amelanotic.

In the parts of the dark brown infiltration, especially at the posterior vaginal wall, they contained abundant melanotic pigments, both intra- and extracellularly. Their cellular pattern was moderately anaplastic and irregular, most of the cells having a spindle or large polyhedral shape, with rather scanty cytoplasm, and many of them containing abundant coarse granules of melanotic pigment. Between the melanotic and amelanotic components, there were recognizable transition.

In the single *metastatic* growth of the liver most tumor cells contained abundant pigment as coarse granules. Many stellate cells and lining cells of sinusoid also carried phagocytosed melanotic granules.

Melanotic character of the pigment leaves little doubt: it was argentophilic (by Levaditi's method), could be bleached with potassium permanganate, was not soluble with acid, did not stain with Sudan III and did not give the Berlin blue reaction for iron.

Comments Primary malignant melanomas of juxta-cutaneous mucous membranes are of rather rare occurrence. Among them primary melanomas of the vagina seem to be extremely rare, since only 18 cases have hitherto been reported according to Mino (Am. J. Obst. & Gynec., 53, 1948). Autopsies in such cases have been performed in only a few instances (Nuereberger: Handbuch der Gynäkologie, 1930). Brzezinsky and Bromberg recently added 2 cases of vaginal melanoma.

Melanoma may metastasize so widely from a small primary lesion that it is necessary to rule out this possibility when a tumor of this type is found in a rare location. The most common primary sites are the skin and the retina, both of which were definitely excluded in our case, as origin of the vaginal tumor. Rare incidence of a hepatic melanoma in general and minute size of the hepatic focus in our case indicate most naturally the primary nature of the vaginal melanoma.

Melanoma is, as might be said, a tumor of theories. There are various theories concerning its histogenesis: ectodermal, neural (Masson), and neuro-endothelial (Feyrter), etc. Rare, but indisputable incidence of such melanoma in the vaginal wall might possibly add to our knowledge on the histogenesis of such tumors.

According to Willis (1948) the vaginal mucosa has or acquires a melano-blastic capacity, either because of heterotopic epidermis or by way of metaplasia of the ectodermal epithelium. Nuereberger has described that the vaginal epithelium may normally possess pigment-forming capacities to some degree. Abundance of sensory end-apparatus in the vaginal wall may support histogenic explanation of such tumor for those who are associated with Masson's and Feyrter's theories.

171. 膀胱に原発した滑平筋肉腫の一剖検例 赤木制二

(岡山大学医学部病理学教室)

One Autopsy Case of Primary Leiomyosarcoma of the Urinary Bladder.

SEIJI AKAGI

Munwes (1910) は 94 例の膀胱肉腫の中 5 例の筋肉腫を、Hückel (1934) は 125 例の膀胱肉腫の中に 8 例の滑平筋肉腫を挙げているが、膀胱肉腫が幾多の膀胱腫瘍の統計において全膀胱腫瘍の 1% 内外を占めるに過ぎない事実よりして膀胱の滑平筋肉腫は甚だ稀な存在といわねばならない。

私は膀胱乳嘴腫、更に膀胱癌と診断され、数回に亘り尿道より腫瘤が排出されるという興味ある経過を辿った一例を剖検して膀胱の滑平筋肉腫なる事を認めたのでここに報告する。

症例。35 才女子。約 10 年前より時に数日持続する頻尿、残尿感を訴えていたが、死前約 6 ヶ月頃より残尿感、排尿終末時疼痛、尿線中絶、尿濁を訴えて岡大皮膚泌尿器科教室に入院、膀胱鏡的に膀胱底に相当大なる乳嘴状の腫瘍が多発しているのを認められ、乳嘴腫の診断のもとに電気焼灼術を約 1 週間置きに 8 回施されたが腫瘍は却って増大し、発熱を来し全身症状増悪し、死亡 2 ヶ月余前よりナイトロジェンマスタードの注射を行うも治癒に向わず、次第に排尿困難を来したので留置カテーテルを施したが、その後尿意失禁の状態となった。死前約 2 ヶ月外尿道口より外方に露出する汚穢褐色表面粗糙なる腫瘍の一部分を認め、同日 2 個の鶏卵大の腫瘍を自然に外尿道口より排出し、その後死亡時まで数回、手拳大より鶏卵大の腫瘍を排出した。次第に衰弱募り高熱のもとに昭和 26 年 9 月 9 日死亡。

病理解剖学的所見。高度に羸瘦した屍体で、リンパ節腫脹を認めず、腹腔を開くに腹水の貯溜なく、膀胱頂の高さは恥骨結合上縁より上方に 8 cm の処で、壁は硬く肥厚し触れるに實質臓器かの如き感があり、形態は長軸を縦にした卵円形で大いさ 13×9×7 cm、外尿道口より 2 個の鳩卵大、1 個の超鳩卵大の瘤状の腫瘍が露出し、尿道は著しく拡張し、その表面は腫瘍の表面と同様汚穢淡緑褐色で腫瘍の先端部に既に物質欠損を生じ、硬度は弾性軟、悪臭を放っている。正中面に沿って膀胱に割を加えると膀胱底部前壁に 9.5×9×7 cm 弾性軟、剖面灰黄白色、髄様の腫瘍が生じ殆んど膀胱内腔を占めて膀胱容積を甚だしく狭小ならしめており、この腫瘍から 6 個の拇指頭大より鶏卵大に到る同じく瘤状の腫瘍が薄膜状の莖を以て分葉状に發育しており、更にそれ等の中には壊死によって生じたと思われる裂溝を生じている。内尿道口に当る膀胱の後壁に堤防状に、これ又分葉を営んだ拇指頭大の腫瘍が横わり、又左尿管口に近く、その内下方に海綿状の蚕豆大の腫瘍を認めた。膀胱粘膜は全般に壊死性炎の状を呈し、検鏡により膀胱底に僅かに残存する上皮を認めたに過ぎない。膀胱壁は甚だしく肥厚し頂部で 1.0~1.5 cm を算した。両腎の腎胚、腎盂、尿管は中等度に拡張し稀薄な黄白色膿を充たし、

腎髓質には多数の粟粒大腫瘍を認めた。上記尿路の拡張は両側尿管が尿管口附近で膀胱周囲結合織に浸潤した腫瘍により狭窄を来した結果であり、二次的に上行性感染を惹起したと考える。本腫瘍の転移は遠隔臓器に全く認められず、子宮腔部に櫻実大球状の転移を認めたに過ぎない。

腫瘍の病理組織学的所見。膀胱前壁の腫瘍及びそれより分葉状に発育した腫瘍及び内尿道口附近後壁に生じた腫瘍は主として紡錘形又は長楕円形の細胞によって構成され、甚だ基質に乏しく、腫瘍細胞が束を成して不規則に走る像が所々に認められる。それら胞体の境界は明瞭、原形質は頗る好酸性で、核は概して短桿状もしくは長円形を呈し核膜は明瞭、クロマチン量には相当な異同がある。なお所々に分葉状核を容れる巨細胞が散見される。腫瘍細胞は高度の退化変性を示すものも少なくなく、又炎症細胞の夥しい浸潤があって所によりそれ等は帶状に分界線を形成している。これは本腫瘍の分葉化著明なものと相俟って生前尿道より腫瘍塊の自ら排出された事実を容易に説明附け得る所見である。個々の腫瘍細胞は van-Gieson 氏染色により黄染し、Mallory 氏染色で胞体は淡赤紫色を呈し、Heidenhain 氏染色により横紋を認め得なかった。左尿管口附近の腫瘍には豊富に発育する基質の間に包巣状に好酸性の原形質を持つ類円形、不正形の腫瘍細胞群が存し、不規則ながら配列を整えたが如き像が認められた。同様の所見は前記の、前壁に生じた腫瘍の基底に当る膀胱壁或はそれに近い腫瘍の中にも認められ、且前壁の腫瘍細胞がこの部まで連続浸潤ししかも両者の染色性が一致する事等からして本例の腫瘍は明らかに一元的のものとする。要するに本例の腫瘍は巨細胞を混える多形性滑平筋肉腫にして、Gussenbauer, Eve, Burlakov, Caylor 並びに Walters 等の報告例の組織像に類似する。Proper 及び Simpson は滑平筋肉腫を、a) 滑平筋腫に類似するもの、b) 卵円形核を有す短紡錘形細胞よりなるもの、c) 著明な多形性を示すもの、の三群に分類しているが、本例は同氏の所謂 c 型に当ると思われる。

172. 悪性化した一侧尿路 (腎盂, 輸尿管, 膀胱) 乳嘴症の一剖検例

丘 其福, 瀬谷五郎, 吉岡豊夫 (横浜医大病理学教室)

An Autopsy Case of Malign Papillomatosis in Urinary System of one Side.

(Kidney, Renal Pelvis, Ureters and Urinary Blander) KIFUKU KYU,

GORO SEYA, TOYOO YOSHIOKA

尿路乳嘴腫症は本邦においても報告例 60 を超えているが、これが悪性化を示ししかも広汎性転移を認めた例は比較的少い。今回一侧腎盂, 輸尿管, 膀胱等に認められた著明な乳嘴腫症にして腎盂及び輸尿管の乳嘴腫が悪性変化を起し、腎実質, 輸尿管壁の癌性浸潤, 血行性及び淋巴行性に広汎な転移を形成し、諸所に糸状菌の混合感染、疣贅性心内膜炎等を認めた一例を

経験したのでその概要を報告する。

実験例：I. 臨床的事項；52歳の男子にして既往歴に20才腎炎，24歳淋疾，25歳肺炎及び46歳に坐骨神経痛等を経過し，平素酒5合位，煙草日に2～3本嗜む。現症の経過は1949年夏血尿，1950年9月に左側腹部の激痛を尿閉を訴へ，左側腎臓腫瘍及び膀胱腫瘍と診断され約4ヶ月後入院す。当時腹部疼痛，左足への放散痛及び疼痛，強度の尿濁等を主訴とし左腎臓部に小兒頭大腫瘤を触れ，左輸尿管にも転移巣と思われるものを触知した。入院後X線療法(3200r)により腫瘤の縮少を見たが2月始めより意識濁濁し同月18日鬼籍に入ったものである。

II. 病理学的事項；剖検診断 1) 左側腎盂，輸尿管及び膀胱の乳嘴腫症。2) 左側腎盂濾過性絨毛状乳嘴症，これが悪性化及び腎実質内への浸潤発育による腎臓腫瘍化(19×9×7)及び巣状軟化崩壊による腔形成，強度の腎盂拡張。3) 輸尿管強度の拡張，濾過性絨毛状乳嘴腫及びこれが癌性化による壁肥厚。4) 膀胱三角部における胡桃大及び小指頭大球形強度の絨毛状外観を呈する乳嘴腫。5) 転移巣；a. 血行性転移 (i) 両側肺臓における多数の米粒大乃至拇指頭大の娘結節 (ii) 肝臓における多数の米粒大乃至超鶏卵大の娘結節 (iii) 左側副腎における鶏卵大の娘結節 (iv) 左精系における小指頭大の娘結節。b. 淋巴行性転移；所屬淋巴腺，後腹膜—，肺門部—，気管側—及び腸間膜淋巴節。6) 僧帽弁及び大動脈弁の疣贅性心内膜炎。7) 左側胸水(1500cc)。8) 両側肺臓のウッ血及び水腫。9) 被覆性穿孔性円形胃潰瘍及び萎縮性胃炎。10) 脾臓萎縮(45gr)。11) 中等度の大動脈硬化症。12) 左帶状核部の大豆大軟化巣。13) 蛔虫症。

2. 組織学的所見；左側腎臓，輸尿管及び膀胱の内眼的及び組織学的所見：左側腎盂は強度に拡張し粘膜は肥厚著しく且つその表面全般に淡黄白色を呈し粗糙乃至絨毛状外観著明である。腎臓は著しく腫大しているが変形はない(19×9×7cm)。腎臓実質は一般に灰白色強靱で正常の構造は全くこれを認めず強靱硬度を示す組織間に灰白色髄様硬度を示す部及び大小の軟化崩壊による空洞形成を認める。組織学的に腎盂は粘膜下結合組織及び重層扁平上皮の強度の乳嘴状増殖を示し，一部においては増殖扁平上皮の粘膜下結合組織への深部増殖を認める。強靱硬度を示した腎臓は組織学的にも強度の結合組織増殖を示し皮質表層に少数の糸毬体を認めるも細尿管上皮細胞は強度の萎縮乃至消失に陥る。かかる皮質髄質に亘る纖維化巣中の広狭細血管中には多数乃至少数の扁平上皮集簇の充填を認める。可成り長い尿排泄障害による水腎症性萎縮腎に癌性浸潤を来したものと見える所見である。腎盂，腎臓内浸潤腫瘍細胞は好酸性の強い原形質を富みし円形，楕円形，不正形，大小不同の著しい色質に少々乏しい核を有する円形，紡錘形，不規則型等多型性に富む扁平上皮癌で多型細胞癌の像をし，核分割像は散見するが角化は認められない。又癌細胞の脂肪変性及び細胞群の壊死が著明である。輸尿管は一般に著しく拡張し示指通過大，壁は強度に肥厚し粘膜は淡黄灰白色粗糙絨毛状増殖著明である。組織学

的には腎盂同様移行上皮及び粘膜結合組織の乳嘴状増殖著明にして壁は繊維化し増殖上皮細胞の壁内深部増殖を認めると共に壁内の拡張せる血管及び淋巴管内に腫瘍細胞群の充填を見る。なお腫瘍組織内には多数の糸状菌の感染発育を認めた。膀胱；三角部にある乳嘴腫には強度の異型性、深部増殖の如き悪性化の像はない。肺臓及び肝臓；転移巣は腎臓、輸尿管等に認められた多型性に富む癌細胞で変性壊死の傾向が強く、肝臓転移巣で壊死に陥つた癌細胞に石灰沈着が著明である。淋巴節；剖検診断に記した淋巴節に上記の癌転移が認められるが、特に後腹膜淋巴節に著しい。総腸骨動脈の内膜面及び肥厚した内膜組織内に糸状菌の感染発育を認めた。副腎；左副腎では癌細胞転移が結節状なして副腎皮質を圧排、菲薄化しているが右副腎の髓質部にも軽度の癌細胞浸潤が認められる。右腎臓；細尿管上皮細胞の壊死著しく石灰沈着がある。心臓；疣贅性心内膜炎は比較的新鮮であるが間質血管周囲結合組織の増殖及び心筋変性、壊死が認められる。以上本例は左側尿路に発生した系統的の乳嘴腫症で腎盂、輸尿管の乳嘴腫が悪性化し局所的浸潤性発育を示すと共に諸所に転移を形成したものであるが、心臓の大動脈弁及び僧帽弁に認められた疣贅性心内膜炎は腫瘍アレルギーに基づくものか又は腫瘍面より感染によるものかはにはわかには断じ難い。

附 議

増淵一正：標本中に Pilz を発見（尿管及び総腸骨動脈内）しておられますが、

- 1) Pilz による臨床症状はありませんでしたか？
- 2) もし、ありましたら、どのような治療を行い、有効であったか無効であったか？
- 3) 他の共存細菌はどんなものがありましたか？
- 4) Papillom →悪性化に関係（Pilz の感染）がありましたか？
- 5) 肺、肝その他の臓器には発見されませんでしたか？
- 6) どんな種類でしたか？

尿路における Pilz の意義についてなかなか面白いものと思って、見せていただきました。

173. 横紋筋芽腫の 2 例 後藤千春（東京慈恵会医科大学病理学教室）

Two Cases of Rhabdomyoblastoma. CHIHARU GOTO

文中略語 Rbm：横紋筋芽腫。この 2 例は何れも臨床検査片で第 1 例は組織像から Rbm と見てよい。第 2 例が組織像から他の腫瘍よりも Rbm が最も疑われると言う消極的根拠からの判定にすぎない。第 1 例臨床所見：56 歳男（D 1989—318）。口蓋垂の左方で口蓋弓の後側に小児小指頭大（長約 2 cm 位）の細い有莖性息肉状物で表面平滑赤色で硬くない。昭和 26 年 9 月 3 日莖部から切除、患者は前日に気付いたと言う。その後切除部から広底性桑実状の前よりやや小さい腫瘤が出来、9 月 14 日（第 1 回手術後 11 日目）に紋断、更に小残片を 9 月 17 日に鉗除しその後異常はない。なお約 10 年前にその辺から同様の腫瘤 3 個を切除した事がある（組織像は不明）。組織像：(a) 第 1 回切除材料、被包上皮は正常、切片の約半部は新鮮出血性

浸潤がある。少量の細線維で構成せられた粗開状組織で細血管はやや少く拡大はない。この細線維網内に或部には多数の細長筋線維がありその一部には横紋もある。或部では筋線維も少数で主に短紡錘形核の稍々小形の紡錘形細胞が出ておる。これは線維芽細胞らしく見えるが細胞体は細長くのびても淡赤染鋭界状で線維形成傾向は見られず、又横断面で一側に赤染筋漿様像の見られる者も混在する。外に相当多数の小形の多核巨細胞出現がある。又細長い細胞の略平行的配列等からその大部分は筋芽性と認め、横紋筋芽腫の診断がつけられた。(b) 第2回切片(a)と大体同じ像だが判然たる筋線維は甚だ少く又条紋のない未分化像を示す細長紡錘形細胞又は大きな不正円形で核が周辺に偏在する細胞が多く、富細胞像を呈し巨細胞はやや少い。これ等の細胞は糖原が中等量にあるものが少くない(フォルマリン固定)。(a)の再発を知らなければ線維芽腫と間違える様な像だが(a)よりも更に未熟状ではあるが精検すれば筋芽腫として良い。第2例 19歳女(D 1958—287)。昭和26年2月頃右後頭部皮下に腫瘤を気づき6月に第1回剔出手術を受けて後再発を繰り返し5回切除を受け毎回組織検査をした。今なお再発をしておる手強い腫瘍で、その臨床経過、発生部位、組織像等種々の点で珍らしい例である。腫瘍の大きさと部位の大体は次の如し。第1回手術(26年6月12日)後頭中央より少し右寄り6×6×1cmの半球状1個。第2回手術(同年9月1日)後頭部手術部3×2.3×1.5cm 1個、右側頸部大豆大3個。第3回手術(同年11月8日)後頭部鶏卵大1個、右頸部鶏卵大1個、11月15日右鎖骨上窩示指頭大1個(材料紛失)。第4回手術(27年1月17日)後頭部示指頭1個と拇指頭大1個、右鎖骨上窩示指頭大1個再発。第5回手術(同年2月7日)後頭結節下方僧帽筋表面に鳩卵大1個(A)、その深部の硬結部(B)、(A)(B)周辺に小豆大—大豆大腫瘍数ヶ散在、(B)の下方に拇指頭大1個(C)、その下方に示指頭大1個(D)、その下方から右側下頸部右鎖骨上窩にわたる筋束間に小豆大—小指頭大7—8個以上散在(E)。再発は前の手術創又はその近接部に起る外に後には多少離れた小結節として現はれ、漸次広汎多中心性発生の状を示し再発期間も少し短くなる。淋巴腺転移は少数にあるが広汎ではない。小結節中の或者は筋内又は筋間部に発生しておる。第5回手術は思いきって広汎に行われたが約1ヶ月後に又拇指頭大1ヶ再発しておる(後頭部)。腫瘍の肉眼像：臨床的にも切除材料でも鋭界状の灰白色結節でやや硬いか又は柔軟な白肉状で壊死出血は見ない。組織像：間質線維の發育はやや良いが大部分細く散乱状で腫瘍細胞の1—数ヶを囲んで混在し、太い結合繊束の進出区劃の無い類組織性腫瘍像を示す。血管もやや少い方で特に充血状のものは殆ど無い。壊死は甚だ軽度で出血は殆ど見ない。所により小さな多核白血球集合巣がありその周囲に少し広汎性に浸潤してをるが大部分は細胞浸潤は極軽度か無である。実質細胞は一部やや密着富細胞状で一部は散在粗開状だが一般的には細胞間に線維の進入があるので粗開配置と言える。腫瘍細胞形は大小形態種々だが一般に大形の者が多い。不正円形紡錘形方形から長い紐状を呈し又種々の大きさの多核巨細胞も相当に多い。核の大小形態も種々で不正円形、楕円形又は不規則な形で一般に染質

中等量だが、大形核はやや空明状で大抵1個の小円形仁を明視する（稀には2—3個の仁）。核分部像は極少数にある。細胞体は一般に淡赤染し紐状の者は不鮮明な縦紋条様の者があるが横紋像は見ない。大形細胞は屢々その大部分が空明状になり細かな不正網状像を示す。核は多くは偏在的で時には全く周縁に偏在しておる。又紐状細胞には核が数々縦列状にならび又膨大した一端に数個集合する。これ等の核の配置はいかにも横紋筋に似た感じである。又腫瘍細胞内には中量以上の糖原を見る所が方々にある。以上の所見は約10箇月間5回の手術材料の大小腫瘍塊の組織像の略括で、何れも同様だが末期の者には細胞の多形性がやや強くなった様に思われる。何れにせよ細胞形からは多形細胞肉腫なるが、母組織から言えば上述の組織像から横紋筋芽腫が最も考えられると思う。

174. 脂肪、軟骨、骨肉腫の一剖検例 長与健夫、牛島 宥（名大病理）

An Autopsy Case of Liposarcoma. TAKEO NAGAYO, HIROSHI USHIJIMA

31才男、約10年前、臍部にLipomaを生じ再度に亘り剔出した。死亡半箇年前、右肩胛下部の疼痛に始まり、左下肢の知覚—運動障害を生じ2箇月前に左下腹部に拳大の腫瘍を触知し以後急速に増大した。剖検上その腫瘍は下腹腔より骨盤腔に亘る20×10×10cmの巨大な腫瘍で後腹膜より大腰筋を圧迫して腹腔中に突出し表面は肥厚した腹膜に蔽われ、総腸骨動一静脈は圧迫による狭窄が著しく、両側下肢、陰囊には著明な浮腫を生じ、又腸骨、仙骨々質は脆弱になっている。腫瘍の断面は殆んど血凝塊と凝固壊死物により占められ、肺、肝、腎、脾、骨髓には大小種々の転移結節があり、灰白色、均質状でやや硬く、断面はヌルヌルしている。なお右肺下葉、右大腰筋中の示指頭大結節及び鶏卵大に腫大した右鎖骨下淋巴腺には石灰沈着がある。巨大な原発部は殆んど壊死乃至類壊死の状態に陥り、組織所見を下し得ないので、所見の対照を転移結節において検索した。転移結節は脂肪球及び脂肪滴を豊富に有しSudan IIIにより美しい黄色を呈する。腫瘍細胞は紡錘形、短突起を有する不正多角形で、大小種々の脂肪滴を核の辺縁に有するが、その数は極めて少く大部分は印環状の脂肪細胞及び脂肪球により占められている。間質にはToluidine青により異調染色する粘液が多い。大きな転移結節（直径2cm以上）の周辺部には以上の所見と共に不規則な形の巨大細胞が多数に認められ、核は2核状のものもあるが退行性変化が著しく、細胞体にはエオジンに染まる多糖類顆粒（過沃度酸シッフ法により強陽性を呈する）を豊富に有し、又核の周辺に脂肪滴を、原形質の辺縁部に多糖類顆粒を共有するものも認められる。

以上の様な所見から本腫瘍を脂肪肉腫と診断したが、幼若な脂肪母細胞が比較的少く、大きな脂肪滴を出し、滴の辺縁の不明瞭な細胞に富む事、間質の粘液部分に可成りの石灰沈着が認められる事より間葉原性の腫瘍の脂肪変性に陥ったものではないかと疑って検査を反覆した。

原発部の辺縁に僅かに見出される核可染部は多形細胞肉腫状を呈し小型の腫瘍細胞は紡錘形、不正多角形で短い突起を有し、単極性のオタマジャクシ型のものも多い。核は濃縮状で卵円形を呈するものが多い。楕円形核が胞体の中心部に密集する多核巨大細胞にも短い突起を有する。又ロゼット型を呈し、その中心部に毛細血管を有するものもある。右鎖骨下淋巴腺転移部は他の転移部と組織像を異にし、腫瘍細胞は不正索状を呈し内皮細胞によって境された Sinus を有する。索状部の腫瘍細胞は、配列がより粗で原発部とほぼ同様の形を呈し、紡錘形、単突起状のものが多いが、間質が硝子化し、一部に微細顆粒状及び線維状でヘマトキシリンに濃染する石灰沈着部があり、硝子化した部分及び線維により囲まれた部分の細胞核は萎縮が強く、核の周囲に円形空泡状の Hof を有し、軟骨、骨様の組織を作っている。

以上の所見から本例は間葉原性の細胞が二方向に分化した脂肪、軟骨骨肉腫と考えられる。

175. 子宮及び恐らく小腸の筋肉肉腫2例の肝転移を中心として

菊地敏雄, 甲斐一郎 (東京医科大学病理学教室)

Metastasis of Liver Originating from the Myoblasten Sarcoma in the Uterus and in the Small Intestine. TOSHIO KIKUCHI, ICHIRO KAI

最近余等は相ついで肝の紡錘形細胞肉腫の2例を経験し、第1例では当初原発性なりやの疑間かられ結局数年前剔出された一見子宮筋腫とおぼしきものに原発巣を発見して問題は解決され、第2例では原発部位が不明なるまゝに小腸ならんという予想診断の下に剖検の結果それが初めて確められたが、しかも両例の肝所見と原発腫瘍との対比が単に転移性肝紡錘形細胞肉腫の稀有性を別としても、例えば腫瘍悪性の唯一の指標たる転移像において悪性腫の全的な立居振舞がその組織像によってどれ程反映されるか、従って所謂転移性筋腫(筋肉腫ではない)の組織学的解釈は如何にあるべきかという問題に少なからず示唆をあたえた。

第1例。51才の女性。主訴は左上腹部の腫瘍に基く圧痛。既往歴中15年前の子宮外妊娠、5年前の腸チフスの他に、問題となるのは4年前の筋腫子宮剔出である。実は剔出筋腫は普通の検査を以てしては飽くまで良性の増殖と認むべきもので今回の肝腫瘍検査に機縁して徹底的再検を行った結果漸くその一部に明瞭な肉腫像を見出したものである。この度の症状は突然の発熱につづく上腸部腫瘍の発見を以て初まり、種々なる臨床的検索の後、肝左葉を占居せる腫瘍の診断が下され、手術的に剔出された。吾々の検鏡したのはこの手術剔出肝腫瘍であり、術後患者は恢復して現在格別異常をみない。腫瘍は凡そ幼児頭大で硬く大小結節の緊密な集合による孤在巨塊をなし、剖面は一見して筋腫又は線維腫を思ふす束状走行の模様を示す。出血軟化は著明でない。4年前の剔出子宮筋腫とみなされたものを現在見なおしても肉眼的には全く通常の筋腫と変らない。さて組織学的にそれ等を観察するとまず肝腫瘍は、場所的に多少像の

異同を伴うがとも角巨核や多核乃至不恰好な色質にとむ核を多数交えた核分割像の夥しい筋肉肉腫で、基本型は殆んど線維芽細胞を欠く筋肉芽細胞である。所により異型性に乏しく、又、**Peliosis hepatis** を予想させる。基質は細胞核の密集域をのぞいて所によって甚だ豊富且硝子様均質性のマロリイで青、V—G で赤い—見粘液腫状態を呈する。剔出子宮筋腫の組織学的再吟味を要約すると、ここには次の様相を異にする部分が結集するのを知る。即ち概ね基質に乏しい異型性の甚だ顕著な筋肉肉腫、豊富な水腫性均質性基質の中に小数散在する異型性の乏しい筋芽細胞、殆んど良性筋腫とみなすべきもの、子宮腺筋腫症、壊死領域等である。銀線維の走行は乱れ或は増加し或は離断減少する。従って少数切片ではこの場合全貌を覗いえないのに気付く。かくして本例は稀有なる組成をもつ子宮筋肉肉腫の肝転移と看做される。

第2例。45才の女性。全経過1年7ヶ月。既往歴で問題となるのは発病当初腹部腫瘍兼妊娠の診断下で開腹術を施行された際の所見であって、子宮は前屈手拳大格別病的でなかったが左卵巢卵管を埋めた血腫が小腸及び Douglas 窩左側壁と癒着し、該部に明らかな腫瘍性新生物を証明した。しかし当時原発部位を明細にしえない。血腫に包まれた腸に癒着せる腫瘍の試験切片検査では線維腫又は線維筋腫の診断が下されている。剖検後改めてその標本を眺めても悪性腫を疑う根拠に乏しく、核の態度その他に多少気づかれる節を感じるのとは勿論結果論的類推である。この経緯は余等の本発表の意図の一面をもらす。明らかな子宮又は卵巣に原発した腫瘍の手掛りは遂に生前の検査ではつかみえず、術後の経過に伴い次第に著明となった悪性腹部腫瘍を思わす症状から、生前腸管壁原発の悪性腫が予想されていたが、それは剖検肉眼像を前にしても容易に想像される。肉眼的に該例を観察すると現在 Douglas 窩は小兒頭大の一大腫瘍塊に化し、脆弱且稍々出血性、腸管の一部はその塊の中に一部或は全部包埋され、腫瘍は結局 Douglas 窩全体を厚い板をなして被覆し更にそれから腸管腸淋腺、大網、下腹膜域に連続性に拡大する。巨大なる腫瘍塊中には淋腺腫脹を含む。遠隔転移は淋腺をのぞき肝と胸腹皮下に限られ、肝の結節状の一見筋腫又は線維腫とおぼしき数個の転移が興味を中心をなす。さて組織像をたずねると、Douglas 窩に座居せる腫瘍は前例と異り巨核多核さては核分割像に乏しく、紡錘形細胞に甚だとむとはいえそれは概ね一定の方向を以て束状の配列をなし、同じく筋肉性は疑いえないが異型性の強くない **zellreiches Myom** の所見である。所により前例と同じ Mallory 青、V—G 赤の均質水腫性基質が細胞成分を凌駕する。そこでは紡錘形細胞が卵円化する。肝の結節を多数検査すると、大部分では殆んど悪性印象をあたえず豊富な硝子様基質中に小数の筋肉(芽)細胞を散布せしめ基質の態度が印象的であり、加えて内部に包埋された又はそこに隣接した肝細胞には見事に胆汁毛細管が描出されていたが、ごく少数の肝転移には思いの他細胞にとむものや更には原発巣には見出しえなかった強い異型性の表われを証明した。皮膚の転移も左程悪性を物語る所見ではない。要するに前例に比すると細胞学的には遙かにおとなしいが、細胞増殖の強さは決して劣らず、ために異型性の少い紡錘核が夥

しく密集して束をなしている。肝転移の大半はその組織像が安静で、悪性腫の転移としてはふさわしくなかったが観察場所を思いきり拡げて初めて転移も又やむなしという考えに自然到達した。絛上例の他に皮下や骨紡錘形腫瘍の経験に照して結論を下そう。

(1) けんみつに組織学的に確められた単純なる良性筋腫は決して転移をおこさない。(2) 転移性筋腫の診断は観察の場所の不足に基く。(3) 筋肉肉腫のあるものは単に細胞に甚だむ筋腫の姿をとり、異型性に乏しいことが少なくないが転移が肉腫性格を端的に告白する。(4) 筋肉肉腫は概して晩期に転移を惹起する。転移像は屢々一見(!)組織学的にそれ程悪性をもらさない。(5) 筋肉肉腫の基質の態度は細胞増殖の性格を側面から教える。

(文部省科学研究費による)

176. 重複性癌の一例 佐々木又二 (広島医科大学病理学教室)

A Case of Double Carcinoma. MATAJI SASAKI

最近余は原発性肺臓癌の剖検に接し、図らずもそれとは異なる組織像を有する原発性膀胱癌を偶発的に見出したが故に、ここに重複性癌として報告することとした。

臨床事項： 41才男。1949年5月頃から左鼠蹊部及び大腿部に疼痛を覚え、漸次増悪し坐業も困難となった。1950年1月左骨盤骨肉腫として診断され、X線深部治療を受けた。2月末広島医大外科に入院。入院後 $38^{\circ}\sim 39^{\circ}\text{C}$ の発熱が続き、3日目頃より左胸痛を訴え、血性粘液性の喀痰を出した。穿刺により血性の滲出液を証明し、肉腫の肋膜への転移であろうと診定された。12日目頃から呼吸困難を来し一進一退す。20日目に悪心を催しその後一般状態悪化し、翌日早朝死亡す。

剖検所見： 病理解剖学的組織学的診断

1. 原発性肺臓癌(腺癌)。2. 左骨盤骨、両側肋膜、横隔膜、右前頭葉脳髄、軟脳膜及び各淋巴腺への腺癌転移。3. 原発性膀胱癌(基底細胞癌)。4. 繊維性纖維素性肋膜炎。5. カタール性肺炎。6. 前立腺肥大。7. 軽度の心内膜炎。8. 中等度の肝及び腎の貧血。9. 蛔虫症。

病理解剖学的所見： 肺は左右共に胸郭及び横隔膜と強い繊維性纖維素性癒着をなし、体壁肋膜及び横隔膜面には米粒大乃至大豆大、形状不規則に周囲より膨隆した灰白色の腫瘍性増殖数個を認む。肺の剖面では右下葉の下半分を除き、両肺共に粟粒大乃至亜粟粒大灰白色の小結節が無数に認められる。左骨盤は恥骨縫裁部より約二横指の部に、雀卵大暗赤色硬度を減じた膨隆せる病竈があり、この部より外側骨盤骨全般に亘り硬度を減じ、海綿様脆弱で汚穢暗赤色の液を出す。軟脳膜は浮腫状を呈す。右前頭葉の帶廻転及び中前頭廻転に相当して、大豆大楕円形の汚穢赤褐色を呈せる病竈2個あり。膀胱は三角部において、莖を以て内腔に突出せる小豆大ボリープ様の腫瘍増殖1個を認めた。

病理組織学的所見：肺全葉に亘って無数に認められた粟粒大の小結節は、総て肺胞腔内に増殖せる腫瘍細胞群で、これ等は殆んど不規則な腺腔を形成して配列し、或は茸状に或は恰も腎糸毬体を見る如く乳嘴状に増殖す。腫瘍細胞は大小不同で主として散子形或は円柱形を呈し、その核は類円形或は楕円形で顆粒状を呈し、クロマチンは比較的乏しく、これ等腫瘍細胞群は明らかに肺胞核を以て境され、その内側に沿うて増殖し、その中心部は多くの場合類壊死に陥り形態不明となる。

左骨盤骨における腫瘍組織は、多くは扁平された散子形の上皮性細胞からなり、腺様の構造を示す。その境界は不鮮明、核は円形或は楕円形を呈す。該部では強い出血及び壊死が認められる。横隔膜は強く腫瘍細胞の浸害を被り、多くは腺様の構造を呈し、一部多形性に変化する。淋巴管内及び静脈管内には著明な腫瘍細胞の腺様配列をなす増殖を認める。脳髄における2個の病竈は、共に肺におけると同様の腫瘍組織よりなり、著明な石灰沈着が認められる。軟膜の小腫瘍組織の性状も肺における腫瘍組織と類似す。膀胱における腫瘍組織は、総て基底細胞型を示す充実性の腫瘍細胞からなり、著明な結締組織の増殖を伴って索状に配列す。その核はクロマチンに富み長円柱形を呈す。

上述の組織学的所見により、本例は肺と膀胱とにおいて、夫々相異なる組織像を有する原発性癌の併存せる事が判明した。即ち、前者は散子形の腫瘍細胞よりなる腺癌であり、後者は定型的な基底細胞癌である。

患者の最も苦痛を訴えた左骨盤骨における腫瘍組織は、腺様構造を示せる上皮性細胞からなり、これ等細胞が骨から原発するとは考えられず、当然本病竈は肺よりの転移性癌に因るものと思考される。なお、両側肋膜、横隔膜、脳髄及び各淋巴腺の腫瘍組織も明らかに腺様構造を示す上皮性細胞よりなる。これ等の癌組織は肺より淋巴路及び血行を介して転移したものと考えられる。これに反し膀胱癌はなお小病竈であり、且つ新鮮な像を示し、転移を起す迄には至らなかったものと解される。

本例は Billroth の重複性癌の診定に要する3条件の中で、転移の条項を欠除するが、各2個の癌腫が異った占居部位を有し、且つ異なる組織像を呈することよりして、夫々が原発性癌であることは確定し得る。かくの如き、同時に異種器管に異種の原発性癌の重複せる報告例は、我国にては30例にも満たず、なお肺臓癌と膀胱癌との併存せる報告には未だ接しないから、稀有なものというべきである。

177. 三重複腫瘍の一剖検例 (食道の所謂癌肉腫, 胃の腺癌, 耳下

腺腫瘍) 西山保一, 藤井清之 (慶応義塾大学医学部病理学教室)

An Autopsy Case of Triple Tumor. YASUKAZU NISHIYAMA,

KIYOYUKI FUJII

多発性悪性腫瘍に関する Billroth の三原則は, Goetz, Müller, Warren 等により或る程度の修正が企てられている。先故, その概念の規定に従って, 同腫瘍の発生率は, 諸家により多少の変動は見られるが, 一般には, 全悪性腫瘍例中, 僅かに 0.28 乃至 3.6% を占めるに過ぎない。又, 癌肉腫は, Saphir (1938) によれば, 欧米で総数 153 例を数え, その中, 食道の癌肉腫は 14 例に過ぎない。本邦においては, 食道の癌肉腫は, 杳掛, 村山両氏の 2 例をみるのである。吾々は, 食道に癌肉腫, 及び胃に腺癌を有し, さらに, 耳下腺腫瘍を合併した稀有の 1 例を報告する。

臨床診断: 食道癌。経過概要: 26 才, 男性, 職業農。昭和 25 年 1 月より食道の通過障碍, 嘔吐, 胸痛の諸症状に悩まされ, 昭和 26 年 1 月に至り, 嚥下痛劇甚となる。同年 5 月入院, 食道鏡検査にて, 食道癌と診断さる。5 月 8 日, 人工胃瘻形成手術施行。術後, 全身状態悪化 5 月 15 日死亡, 全経過約 1 年 6 ヶ月。家族歴, 既往歴に著明なものはない。

病理解剖学的並びに組織学的所見: 1. 食道, 気管分岐部の高さにおいて, 食道内腔に, 茸状に突出した, 灰白色胡桃大の腫瘍を認め, ために, その部は著明な狭窄を示している。腫瘍表面は, 凹凸, 粗糙, 一部に潰瘍性欠損を認め, 潰瘍底は汚穢, 紫藍色を呈する。剖面において, 同部食道壁は肥厚し, 灰白色腫瘍組織は, 粘膜下に侵入増殖の像を認める。腫瘍上方の食道腔は, 著明な拡張を示している。組織学的には, 表層粘膜面は, 非角化扁平上皮癌の像を示すが, 深部粘膜下組織或は一部は既に粘膜層から, 前者と異なり, 細胞形態がより紡錘形で, 原形質少なく, 核質の稠密な所謂基底細胞癌の像を認める。両者共に, 間質は円形細胞浸潤を伴う結合織を有し, 明確な蜂窩状構造を呈している。さらに深部, 主として筋肉層の部では, 全く蜂窩状構造は消失し, 紡錘形細胞肉腫の像を認める。この肉腫像を示す部に, 島嶼状に, 基底細胞癌と同性格の上皮性成分を認め, 両者の間に明らかな移行を証明することが出来る。この肉腫像を示す部においては, 核分割像が目立つ所見である。即ち食道の腫瘍は, 扁平上皮癌, 基底細胞癌, 紡錘形細胞肉腫の像を示す所の, 所謂癌肉腫と診断される。なお所属淋巴腺に転移が見られるが, 転移像は, 単に扁平上皮癌の性状を有するのみで, 基底細胞癌, 紡錘形細胞肉腫の像は全く欠如している。2. 胃: 幽門部より大彎に亘り, 手掌大の胃壁の著明な肥厚を認め, 粘膜面は潤濁腫脹, 皺襞の消失をみる。大彎略々中央に手術による人工瘻孔形成があり, 漿膜面は限局性線維素性腹膜炎を認める。組織学的に, 粘膜は剝離脱落, 糜爛を呈し, 粘膜下に粘液変性を有する円柱上皮癌を認め, 全体として腺癌の像を呈する。間質の線維増生

は著明である。3. 耳下腺：左耳下腺は、鳩卵大に腫脹し、硬く、周囲との癒着は強くない。組織学的には、定型的耳下腺腫瘍の組織像を呈し、悪性像は認めない。その他、4. 心の褐色萎縮、5. 脾萎縮及び線維索性脾周囲炎、6. 両側肺上葉限局性線維素線維性肋膜炎、7. 両側気管支肺炎、8. 肝鬱血、脂肪変性、9. 良性腎硬化症等の所見が見られた。以上の如く、本例は各々の臓器に原発し、夫々特有の像を呈し、相互に転移により関係づけられない。さらに食道では癌肉腫の特種像を示し、所属淋巴腺転移がみられる。これらの事実は Billroth 以来の多発性病腫の要件を充分満たすものであり、耳下腺腫瘍と併せて三重複腫瘍とした所以である。癌肉腫に関しては、従来、Meyer の分類が用いられ、その像を区分している。即ち、1. Kollisionstumor. 2. Kombinationstumor. 3. Kompositionstumor. がそれである。癌肉腫中真の混合腫瘍に分類されるものは、同一の源基細胞に由来する所の Kombinationstumor であるが、一般に、組織学的に本型の腫瘍を確認することは困難であり、完成された組織像の内で両者の移行に基準を求められない。又本例は、癌、肉腫が実質、間質の関係にある Kompositionstumor の如き構成を示していない。最も近似の像は Kollisionstumor であるが、基底細胞癌と紡錘形細胞肉腫との間には移行がみられ、両者は各々分離したものでなく、密接な関係を示す。即ち本例は、従来癌肉腫とされたものと同一の像を示すが、実質的には、癌腫であり、肉腫様部は癌細胞の変形と考えられる。癌細胞の変形能は、Saltykow, Wells, Ewing, Herzog 等により注目され、近來 Saphir は、詳細な文献的並びに自家例観察により、癌肉腫の存在に疑義を有している。本例も淋巴腺転移は、扁平上皮癌のみの性状を示し、肉腫様部は、核分割像の豊富な点も考慮し、局所的条件による癌細胞と間質の不均衡を来し、癌細胞の肉腫細胞様変形を来せるものと考えたい。即ち、本例の食道腫瘍は肉腫様癌と診断さるべきと考える。

178. 皮膚轉移を作える後腹膜腫瘍の一例 渡辺日章

(日本医科大学病理学教室)

An Autopsy Case of Retroperitoneal Tumor with Multiple Cutaneous Metastasis. TOKINORI WATANABE

本例はリンパ組織の病的増殖変化で一応腫瘍と認めた。皮下小腫瘍も転移か否か判らない。生前の検査片から炎性浸潤を疑った。皮下腫瘍は死後は隆起なく組織像ではリンパ球は散乱状になっている。リンパ組織が生前と死後で相当に相違し且つその変化が急速に起る事は組織的検索を行う場合に注意すべき適例として標本を供覧する。

臨床所見：71歳、女。父母共胃癌死。患者は50歳頃関節ロイマチスムス罹患以外著患なし。昭和26年2月頃(死前約3ヶ月)両下肢に神経痛様疼痛と胃症状が出て全身瘦削と脱力

感あり。4月頃腹壁皮下に小腫瘤発現、同月27日入院時には胸壁、肩胛部、腹壁等に米粒一大豆大硬固、鋭界、可動性腫瘤が多数に見られ、又腹部触診で臍頭部周辺にやや不明界状の不動態硬固腫瘤を触知した。5月20日前胸部腫瘤試験片検査で炎症性浸潤?と診断、本体は不明。その後衰弱増進、左前胸部激痛と微熱あり、同月24日腹部膨満し試験穿刺で淡黄色混濁漿液15ccで多数の白血球と少数の赤血球、リンパ球を見た。体温上昇し28日には 41.3°C 、29日死亡、同日剖検。皮下の多発性腫瘤は死亡7日前後より前胸部より次第に消退し、視診で認め難くなつたが死亡前日迄腹部では触れ得た。血液像は末期に中等度の多核白血球増多症を見た外に著変なし。

主要解剖的診断：1. 後腹膜部大人手掌大扁平彌蔓性凹凸状灰白色硬き腫瘍、2. 該腫瘍の臍頭部との硬き癒着、3. 両側腎の腫瘍状浸潤及び右腎の大豆大以下の2~3個豌豆大以下の結節、4. 胃の多発生(4ヶ)潰瘍とその1ヶの指頭大穿孔、5. 急性広汎性線維素化膿性腹膜炎及び横隔膜下膿瘍、6. 両側急性漿液性肋膜炎等。即ち腫瘤は後腹膜部に臍頭部後側辺を中心に上方迄、腹部大動脈、下大動脈の前方にそれ等の臓器又は周囲に浸潤合着した不鋭界状の扁平な組織で(19.5×8×4cm)、腸間膜、後腹下淋巴腺は大豆大以下に数個腫大す。

組織像：(以下略字、Tは腫瘍、Lはリンパ、LSはリンパ肉腫)内眼的に見た腹部T以外で組織的にT像を見たのは胃壁、横隔膜壁、指頭大の頸部L腺1ヶと腔壁及び諸部の血管内膜等で脾、肝、心、肺等にはT像を見ない。T像は相当異なる部もあるが大体L組織の病的増殖と見て良い大小種々の結合織索が不正交錯した中にT組織がある。線維索の量は所により甚だ異なるが胞巢像はない。T像は甚だ粗散状造構で極めて細小な細網状銀線維の中に小形の単核円形細胞が散在する。細胞はL球より少い大きい者が多く不正円形で胞体部は少く不明が多いが胞体部が判る者は周界がやや明視出来る。L球と同大やや卵円形又2倍大位の者もある。核は円形、卵円形で染質多く濃染し核網構不明で仁はなく分割像も甚だ少い。しかし核の大小や形は相当不正で核多形性はやや強い。T細胞配列の粗密度もやや大きいが富細胞部でも密着せず細胞間に細線維介入は少い。不正ではあるが細胞はL球に最も似ている。小壊死巣も多少見る程度で出血はない。かかるT像が大部分だが所に依り網状細胞の増大増殖がやや強い所もあり、或いはL球の浸潤集合状部も小部分にある。腎では小結節は鋭界状だが一般に副腎、脾等の周囲、横隔膜内、胃壁等では広汎浸潤状で鋭界結節状でない。腹腔内Tに接合したL線はT化像を示し、やや鋭界状だが周囲組織内にT細胞散在が多い。以上の所見から私はこれをLSと認めた。腔壁上皮下所々に同像の小Tの散在を見た。腹腔内主T内又は周囲の血管内膜下にも明らかにT組織発現があり、甲状腺周囲血管の一部の内膜下にも見た。皮下の小結節は死の十日前小豆大の2ヶを鏡検し大体上記のT像と同じだが網状細胞の増大増殖が相当強くL球はやや限局性に集合し殊に血管周囲に見られるので、何か炎症反応性の変化を疑った。剖検時には小結節は凸隆せずやや硬く触れる所を切除鏡検すると、鋭界結

節像はなく網状細胞は殆ど消失し皮下脂肪組織内に L 球の散在浸潤像で、少数の大単球や多核白血球が混在し T よりも一層炎症性浸潤が考えられる像になつていた。

考按：私は組織像から一応 LS と認めた。唯肉眼的には腹腔 T は塊状でなく極めて扁平な薄い者で単に組織像のみで T と決定して良いか否か疑はしい。しかし周囲 L 腺や腎の結節等の像は T が考えられ、又原 T が菲薄なのは皮下結節と同様に生前にはもつと T らしい厚さで死に近づいて縮小化したとすれば T とする公算は大きい。肉眼的所見以外には LS と見て良いと思う。又皮下その他の変化を転移とするか多中心性発育とするか決定は難かしい。特に皮下の小結節が死前後に消退した事は、正常又は病的 L 組織が全身的の栄養や生活機転の影響に甚だ敏感な事が考えられる。この事実は L 組織病変の生前検査と剖検材料検査との比較上注意すべき要点と思う。

179. 胃癌の骨髓轉移に続発した赤芽球系及び骨髓芽球系骨髓反応の各一例 岡野錦彌, 吉長正文, 末廣 励, 村野 裕, 中嘉一郎

(阪大第二病理, 第二内科)

Erythroblastic and Myeloblastic Reaction of Bone Marrow Following the Bone Metastasis of Gastric Cancer. KINYA OKANO, MASAFUMI YOSHINAGA, TSUTOMU SUEHIRO, YUTAKA MURANO, KAICHIRO NAKA

最近 2 例の胃癌骨髓転移により、それぞれ類白血病性及び著明な赤芽球性骨髓反応を惹起した剖検例を経験したので報告する。

(第 1 例) 48 歳 ♀。吐血 2 回あり、胃潰瘍の疑ひで入院。貧血及び腰痛著明、赤血球数 113 万—192 万、白血球数 9500—11600、その百分比の主なるものは My. bl. 1.0, Pr. My. 8.0, Met. My. 2.0, St. 4.3, Seg. 8.0 であり、X 線検査により上膊骨その他の欠損を認めたので、臨床的に胃潰瘍及び骨髓腫瘍と診断された。

(病理解剖所見) 胃小彎部に徑約 5 cm の花床牀隆起があり、後腹膜淋巴腺、肝に大豆大迄の転移巣が見られた。これらは何れもクロマチンに富んだ小型癌細胞が単純性或いは硬性癌の型をとっていた。脾では Oxydase 陽性細胞が彌蔓性に増加していた他に極少数の癌細胞が見られた。胸骨及び上膊骨髓は肉眼的に灰白褐色泥状物質によって充され、癌細胞が彌蔓性に浸潤し、それに接して所々に骨髓芽細胞が増殖していた。

(第 2 例) 26 歳 ♂。自宅療養患者であった関係上詳しい臨床、検査成績は不明であるが、約 6 ヶ年前より胃潰瘍と診断され、その間頻回の吐血があった。所が死亡前数ヶ月より激しい胃痛、齒齦出血及び貧血等の症状から、血液疾患の疑いで血液検査を受けた。その結果赤血球数 274 万、有核細胞数 11600 (その 40% は赤芽球) であり、赤芽球は核の著しく歪形せるも

の多く、骨髓穿刺によつても病的塩基性赤芽球、前赤芽球の顆しき増殖を認めた。

(病理解剖所見) 胃幽門部に近く小彎に沿ひ、徑約 3cm の円形肝底状潰瘍が存在し、肉眼的に局所淋巴腺、肝、骨髓その他臓器に転移巣を証明せず、全身貧血及び赤色髓以外に著明な病変を認めなかった。顕微鏡的には円形或いは骸子状で核不正の極めて強い癌細胞が、比較的小さい細胞巣を作って胃、淋巴腺、肝臓、骨髓等の組織間隙に侵入している。殊に骨髓では癌細胞巣が極めて小さく、所によっては癌細胞が孤立して存在し、それに接して酸好性、塩基好性及び未熟赤芽球が増殖し癌細胞を包圍する感がある。個々の赤芽球は生前既に認められた様に、大小不同、核不正の傾向が強く、殊に核破壊の起っているものも存在している。

以上2例は何れも原発巣を形成する癌細胞が小型で且つ孤立性に増殖する傾向を有する。又肉眼的には大なる腫瘍を形成しない点が共通して居り、これは Kitain の説を裏書きするものと考えられる。次に第2例の赤芽球症を来した事に関して、慢性胃潰瘍による頻回の吐血が骨髓の刺激になり赤血球系の増生を促したという考えは、この場合に見られる赤芽球が極めて核不正、細胞体の大小不同が著しい事実及び骨髓組織像から転移癌巣隣接部に限局して赤芽球が増加した点から除外出来ると考えられるが、反面又白血病反応を果さなかった相違点に関しては、より多い吐血の回数が何等かの示唆になるものと考えられる。第1例の骨髓芽球増殖は、血液及び臓器所見で高度の転移性且つ無制限な増殖が見られない事から白血病の否定は容易である。

結論として、両例共に臨床的に胃潰瘍と診断された胃癌が、主として骨髓に汎発性転移増殖をおこしてその隣接局所を刺激した結果、一は赤芽球性の他は類白血病性の骨髓反応を呈した症例である。



第1例 骨 髄



第2例 骨 髄

183. 肝原発混合腫瘍の一例 内藤 仁、松林富士男

(日本医科大学病理学教室第一外科)

A Case of Primary Mixed Tumour of the Liver. MASASHI NAITO,
FUJIO MATSUBAYASHI

幼小兒の肝原発腫瘍は少いがその殆ど全部は混合腫瘍(MT)で Lubarsch (1901) 報告以来

廿余例という。その成分中に肝細胞癌 (HP) 又は腺腫の混在は共通的に見るが、その外は骨、軟骨、粘液組織の混在が多く稀に他の成分を見る。本例は従来の MT 像と同様だが明らかに横紋筋線維混在がある等複雑性が強い。

臨床所見： 2歳5ヶ月男児。臨床診断肝腫瘍。正常分娩で出産時体重 3070 g, 生後虚弱状態で死前2ヶ月半頃から機嫌悪く体温 38°C 位、腹部は膨満強く皮下静脈怒張右肋骨弓から右中腹部にかけ兒頭大硬い凹凸不平状腫瘍をふれ、移動性はない。腫瘍の発育増大は早く入院時 (昭和 24 年 12 月 31 日) 腹腔のはぼ 1/4 を占め2ヶ月後の死前には約 2/3 を占め下縁は恥骨部に達した。25 年 3 月 3 日死。腎のみ採出、脾、肺、睪丸等には著変はなかつた。

肝肉眼像： 肝は外表から大 T 結節が見られ又肝門部から下方に大 T 塊が連続突出して、上下に長い不正矩形大塊となり、腹腔を充滿していた。肝及び突出 T 連続のまきの計測は 28×17×10 cm 2500 g 重、肝部 T と外 T に2大別し表面及び前後の横断面7ヶ所の所見を総合すると、肝部は左葉殆ど全部が T 化し約2倍手拳大結節があり肝組織は前上面にやや残存する。肝包膜は大體平滑で破損はない。この T は連続的に右葉左半部及び方形葉殆ど全部に侵入し、肝右葉左半に約1倍手拳大 T があり右方約半分位正常像がある。肝門部は手拳大面に T 化し正常像なくそのまま肝外 T に接続する。肝外 T は約兒頭大不正矩形状で表面はやや厚い粗状線維膜で完全に包囲されるが、薄い所は暗赤色に透見される。剖面は肝内 T も線維性被包で肝組織とは大體鋭界状、肝内外 T 共に被膜から粗大不正形灰白線維索が小数に進入し、T 組織は灰白、黄、暗赤色等の大小種々の斑状部混在を呈し一般に脆弱だが所々に乳白色硬い所も少しある。大豆大位迄の小囊胞も少、中数に散在する。肝内 T は暗赤斑部は少いが肝外 T は大部分暗赤色、即ちこの T は約1倍半兒頭大で上半は肝内に下半は肝外下方に突出し線維性被包完全の1塊の T である。又残存肝組織は肉眼的正常で硬化像はない。

組織像： 8ヶ所の切片所見を略括すると、線維組織の発育は良く大小索状に不正交錯を呈し約半分を占める。約半分は線維索網膜内の実質相当部だが本 T では種々の組織成分が線維索内にもある。壊死出血は所々に相当強く殊に肝外 T 部は著明だが血鉄沈着が殆ど見られないので、比較的新出血と思われ末期の急な T 増大は組織発育の外に出血性浸潤の参与も考えられる。実質相当部の大部分は肝細胞癌 (肝癌) 様又はその緩開粗散像が多い。一部には肝細胞腺腫或いは肝硬変像がある。肝癌様部細胞の大部は小形の粒そろいで多形性や核分割像は殆ど見ない。この T 内では肝硬化、肝腺腫像部と接続する等から私は肝癌像と認めた。なお一部には細索状配列部もある。壊死は主にこの肝癌様部に強い、又1ヶ所小部に石灰化様像があった。間質相当部の線維索は一般に太い線維の同核性緻密部だがやや富細胞性の若い所もある。血管は一般に少く細胞浸潤も殆ど無い。この線維索内には種々の組織成分が出て多彩性を示す。太い線維が硝子化基質状になり、その中に不正形の細胞が埋没散在する骨様組織部が方々にある。多くは周囲線維部と鋭界する。太い線維索内には肝癌様、肝組織様の小巢が相当散在し

又胆管、偽胆管様像は可なり多く散在す。或いは小方形上皮で囲まれたやや大形の腺管も中数にあり一部は小嚢胞状に拡大する。2, 3 の切片ではやや多数の横紋筋発現を方々に見た。これはやや若い線維索部に集束状、散在状にある。少数の者に横紋条があるが多くは不明、小限局性にメラニン色素発現を見た。更に唯1ヶ所に間質索に沿い重板状角質小塊1ヶ、他の標本では角化重層扁平上皮の小塊1ヶを見た。肝との限界部は広狭の線維組織層で大体鋭界し膨脹性発育状、近接肝組織は強い圧迫萎縮で中度広汎性線維化と細小肝細胞索散在がある。少し離れて肝小葉縮小と中度の間質増生がある。

総括：このTは肝内では左右両葉に亘る3倍手掌大塊と連続的に肝門部から下方肝外に突出せる兒頭大の塊とが一塊となって線維膜に完全包囲せられた1ヶの大Tである。組織的には良く発育した多量の線維索とその中に包蔵された腺組織、小嚢胞、肝組織、肝瘤様部、骨様部が相当多く中等に横紋筋、小量のメラニン顆粒、極小量に角化重層扁平上皮部がある。線維索間には肝瘤像部多くその外肝細胞腺腫、肝硬変部も所々に混在する混合腫瘍像を示す。組織の複雑性は肝内T部に強く肝外T部は弱く又肝瘤、肝腺腫、肝硬変部等の肝組織が大部分なる事はこのTが肝部に発生して肝外に膨出した者で、肝外発生から肝内に侵入した者でないと思う。構成組織種も大体成熟状だが未熟状の肝瘤像部が多いから勿論良性ではないが、多形像は殆ど無く分割像も少いから悪性度は強くなく、発育も膨脹性に止っておる。肝畸形腫としては組織複雑性が強く横紋筋の混在も珍しい。又小兒期の肝瘤の畸形腫的性格を支持し得る適例でもある。(文中略字Tは腫瘍)

181. 後腹膜より発生せる畸型腫の一部検例 高嶺三郎, 河野通忠,

山本佐文, 野村雅雄 (横浜医科大学病理学教室, 小児科学教室)

A Case of Retroperitoneal Teratoma. SABURO TAKAMINE, MICHITADA KONO, SABUN YAMAMOTO, MASAO NOMURA

患者は2ヶ月の女児。主訴：腹部膨隆、臀部腫瘤及び嘔吐。妊娠分娩経過異常なく、遺伝的關係も特記することなし。出生時体重950匁。出生後間もなく下腹部に超鶯卵大、略々球形、弾力性軟或は靱、境界比較的明瞭で移動性のある腫瘤を触れ、レ線検査によっても腸管及び脊柱とは無関係で、腸管の通過障害はない。左臀部の腫瘤は略々鶯卵大、凹凸不平、硬靱一部軟で、穿刺及びレ線検査の結果畸型腫と診断せるも、腹部腫瘤との関係については同一腫瘍ならんと推測されたが確認するに至らず。自然排便あるも、屢々嘔吐を繰返し、導尿を必要とした。その後発熱、尿濁濁を来たし、一進一退の経過後、生後約3ヶ月半にて死亡した。

剖検所見。腹部及び臀部腫瘍は連続せる同一腫瘍で、大略ヒョウタン型をなし、その長径約15匁、重さ約130g。腹部腫瘍は約7×6×5匁大、西洋梨型、全体として薄い平滑な被膜を

有し、上部約 1/3 は黄白色透明な液を充たす単胞性囊胞より成り、下部約 2/3 は少々厚い被膜様物質に取り囲まれた囊胞状構造より成り、その内腔には淡黄白色豆腐様物質を充たしている。腎部腫瘍は約 6×5×5 ㎖大、凹凸不平、硬靱一部軟で剖面の大部分は大きさ種々の多胞性腫瘍をなし、その内腔には膠様物質を充たしている。又内腔の一部は脂肪様物質で充たされた所もある。囊胞間は灰白色線維性或は軟骨様組織よりなる。腹部及び腎部両腫瘍の移行部は一般に灰白色線維性である。隣接臓器（卵巣、卵管、子宮及び直腸）はもとより、他部諸臓器に著変を認めず。ただ膀胱粘膜には黄白色の膿苔附着し、急性炎症の像を認む。

組織的所見。腹部腫瘍を包む外側の薄い被膜は二層より成り、その外側は鬆組結合組織層、内側は脳組織層より成る。又黄白色物質を充たす比較的厚い被膜は殆んど脳組織よりなり、一部鬆組結合組織が認められるも、これは毛細血管周囲に有するのみで、肉眼的に見られた黄白色豆腐様物質もまた脳組織よりなり、被膜様物質との境界は明らかでない。この脳組織内の一部には小血管壁を始め多数の小石灰化巣が認められる。又一部には淡黄色の色素顆粒を含む細胞も認められる。腎部腫瘍の囊腫壁は平滑乃至乳頭状に重層扁平上皮、円柱上皮、絨毛上皮、腸管粘膜様上皮等各種の上皮が所々に散在的に存する。囊胞間に見られた線維性及び軟骨様部分は、粘液腺、漿液腺、軟骨、平滑筋、脂肪組織、血管、リンパ腺及び神経線維よりなり、線維結合組織は僅かに認められるのみである。なお一部には脾組織が認められた。腹部及び腎部両腫瘍の移行部には、平滑筋、線維性結合組織が多く、一部に肝、腎への分化過程にあると思われる組織、胸腺への分化過程にあると思われる組織、気管構造を示す組織、リンパ節、脂肪組織及び小囊胞内面を被覆する前記各上皮が認められる。且つ移行部は明確な境界をつくることなく、腹部及び腎部組織に次第に移行している。要約するに、腹部腫瘍は主として外胚葉性組織より、腎部腫瘍は主として中及び内胚葉性組織よりなっている。なお未分化の組織乃至転移形成は認められなかった。

以上の所見より本例は後腹膜部より仙骨部に跨ったヒョウタン型の成熟型腫であるが、機能的腸閉塞、膀胱炎のため全身衰弱を来し死亡した例である。腫瘍を発生学的に見ると腎部腫瘍並に移行部を構成している組織が主として中胚葉性であり、且つこれが明確な境界をつくることなく主として外胚葉性要素よりなる腹部腫瘍内に移行している点より、本腫瘍は最初腎部に生じ腹腔内に向って発育したものと推定される。

182. 異型増殖像を呈する縦隔洞混合腫瘍について

陳 維嘉, 田中 昇

On the Mixed Tumor of the Mediastinum with Malignant Hyperplasia.

WI-CHA CHEN, NOBORU TANAKA (Department of Pathology, Japanese Red Cross Central Hospital. Department of Pathology, Tokyo Medico Dental University.)

Recently we had two cases of large mediastinal tumors, one an autopsy and the other an operation material. Although no metastasis was formed, certain malignancy was suggested in both of them.

Case 1. Y, S. A 24 years old male. Developed severe coughing after receiving a trauma on his back about one month before his death. Treatments for bronchitis brought no cure and he was admitted to our hospital complaining of dyspnoea and with remarkable edema on his face with cyanosis. X-ray photograph revealed a large tumor in the right pulmonary field and hydrothorax. Thoracal punctures were not effective and he died of progressive dyspnoea.

Autopsy findings: Well nourished young male corpse with moderate edema of the face, arms and shoulders. Cyanosis of the face was remarkable. About 800 cc. of bloody fluid was present in the right thoracic cavity. An enormously developed, solid nodular tumor mass of adult's head size occupied the right thoracic cavity and situated between the heart and the right lung. The capsule of this tumor widely adhered to the neighbouring pleura, pericardium and diaphragm, especially to the adventitia of v. cava cran. The heart was dislocated leftwards, the lung upwards and the right diaphragm remarkably downwards. The large pulmonary vessels and bronchus were compressed by the tumor, causing slight stenosis. The lungs showed remarkable atelectasis with edema and hemorrhage. Three lobes of the right lung were recognized as normally developed. No metastatic foci in any organs were seen.

Microscopical finding: The present tumor showed severe extensive hemorrhage and necrosis, and contained combination of various kinds of tissue elements. The main tissue component is irregularly thick connective tissue, arranged in trabecular form with angiomatous blood-filled lumina. Some areas showed a peculiar loose, almost myxoid immature stroma in which chondroid or cartilaginous tissue were scattered. Partial calcification of the cartilages and a few osteoid tissues were seen but no definite bony tissue. In some parts, adeno-tubular tissues, lined by goblet or columnal epithelium with or without ciliated border, resembling bronchi, were seen. Their lumina were filled with mucoid masses and nuclear debris. In some areas there were loose epithelial foci of cuboid cells, separated by scanty but richly vasculated connective tissue. Transition was seen sometimes between these cellular foci and adenotubular structure. These figuration had certain resemblance to embryonic pulmonary anlage. The glandular epithelium was hyperplastic

and somewhat atypical. Here and there, there was a few smooth muscular tissue. Hyalinization of the trabecular stroma and inflammatory infiltrations in and around the bronchioid tissues resembling bronchitis or bronchopneumonitis were seen.

Case 2. N. S., A 63 years old male, having the past-history of pleuritis sicca, when 16 years old and icterus catarrhalis with cough and expectorance when 56, was admitted to a hospital in February, 1949, under the diagnosis of empyema of the right thorax. After 50 days hospitalization no confirmative diagnosis was established, although some of the doctors suspected tuberculosis as the cause. Thoracal exudates were at first yellowish and became bloody later. Since October, 1950, marked anemia was noted and then edema of the face appeared. A roughly spherical tumor shadow was found by fluorography in the right lung field. Since then he complained dyspnoea. He was admitted on December 14, 1950, and operated upon on January 8, 1951.

Operation findings: A man's head sized spherical blood sack tumor was located in the right chest cavity which fixed between the right lung, heart and diaphragm, adhering to the neighbouring tissues, causing complete atelectasis of the right lung, dislocation of the heart toward left side and compression of the diaphragm downward.

During one month's hospitalization after operation, clinical symptoms such as cyanosis and dyspnoea were alleviated and he left the hospital in almost completely healthy conditions.

Pathological examination: The tumor is a large spherical monolocular blood cyst with thick fibrous capsule (about 0.3-1.0 cm.). It measured 13×14×18 cm. This cyst was filled with a large amount of fluid blood with some cheesy masses. A thorough histological study on many sections from various parts of the cystic tumor was done. The wall of the cyst consists of various kinds of mature tissues derived from three embryonic layers. The major parts of the entire cyst was lined by a hyperplastic tissue which may be designated as cystoadenoma papilliferum. Adjacent areas are covered by skin having cornifying stratified squamous epithelium, sebaceous glands and sweat glands. Somewhere glandular structures with character resembling stomach and intestinal mucosa are differentiated. Small foci of muscle and nervous tissues are also noted.

Discussion: Möller and Goldsworthy described "chondromas" of the lung. They are not simple chondromas, for they always contain bronchial epithelium, cartilaginous masses, and also mucoid, fibrous, lymphoid and muscular tissues. Möller called them "mixed tumor", because, according to his opinions, structures were exactly comparable to that of an intra-canalicular fibroadenoma of the breast. Also Scarff and Gowar described 2 similar cases in men, 24 and 66 years old respectively. Harris and Schattenberg reported two peculiar "anlage tumor" in the lungs of the new born infants. Willis doubted whether these masses were true tumor or not. Möller supposed a specific inductive effect of the proliferating epithelium to cause cartilage formation in the connective tissue. Our case 1 may

belong to this category of tumors. We consider it as apparently a pulmonary anlage tumor, whose epithelium has become anaplastic.

Our second case is without doubt an originally benign cystic teratoma, in which papillary cystadenomatous component has gained eminent overgrowth. According to Ewing, many authors have recognized that the simple type teratoma of the mediastinum arises from the third or fourth branchial arch. Papillary cystadenomatous overgrowth in our case may also suggest branchial origin of the tumor.

Conclusions: 1. The authors present here two cases of rare mediastinal tumors. 2. One is an autopsy case of an anlage tumor of the lung in a young adult male, and the other is a surgical material of a cystic teratoma in an old male. 3. In both cases malignant hyperplasia of one of the glandular components are suggested, although no metastasis is found.

183. マウス自然発生腫瘍の組織学的比較, 特に移植性

新腫瘍の2系統について 吉田俊秀

A Histological Study on the Spontaneous Tumors Occurring in Inbred Mice, with Remarks on Two New Strains of the Transplantable Tumor.

TOSIHide H. YOSIDA (Zoological Institute, Hokkaido University)

Spontaneous tumors developed in 11 individuals of inbred mice were investigated with special attention to the histological structure and transplantability. The histological study revealed that seven of these tumors are gland cell carcinoma, one a spindle cell sarcoma, and the remaining three remain undiagnosed. The gland cell carcinoma found in seven specimens are to be classified into the following three types in their structure: Type I, in which the tumor still remained in original glandular structure; two tumors are included in this type. Type II is the tumor in which the tissue transforms into anaplastic configuration; two tumors belong to this type. Type III is a carcinoma simplex, which shows more anaplastic configuration. One tumor corresponds to this type.

Transplantation experiments revealed that the tumor belonging to Type III possesses a transplantability. One specimen of the spindle cell sarcoma showed also a transplantability. Thus, two strains of transplantable tumors were newly established. The transplantation of the spindle cell sarcoma and the gland cell carcinoma has been continued for nine and seven generations respectively, up to the present time. The transplantability of the spindle cell sarcoma and the gland cell carcinoma were 46.4 and 67.6 per cent, respectively. Thus it is evident that the transplantability of the gland cell carcinoma is slightly higher than that of the spindle cell sarcoma.

Next, sexual difference of transplantability of tumors is to be considered. It

appears that in the spindle cell sarcoma the susceptibility of the female is slightly higher than that of the male, while in a specimen it is somewhat higher in the male. But generally speaking, it may be said that the transplantability of tumors showed no remarkable difference by sex.

Finally, the transplantability in two strains of tumors was examined concerning racial difference of mice. The transplantability of the gland cell carcinoma originally developed in a mouse of D-strain showed 100 per cent in mice of the same strain. Probably it is dependent on the genetical purity of D-strain mice. But, in the case of the spindle cell sarcoma the transplantability showed no remarkable difference by strain. Probably this is due to a genetical impurity of the mouse, in which the tumor spontaneously developed. In the agouti-color mice of B-strain the transplantability showed a considerably higher rate with either the spindle cell sarcoma or the gland cell carcinoma,

It is proposed to use the terms "MY mouse sarcoma" and "MY mouse carcinoma", for the spindle cell sarcoma and the gland cell carcinoma respectively.

(文部省科学研究費による)

鈴江 懐 (副会長)：昭和27年4月2日及び3日の両日にわたりと行われました、第11回日本癌学会総会を終わりますに当たり、不肖副会長として閉会の辞を述べる機を得ましたことは寔に光榮とする所であります。

顧みますに、第2次世界大戦終了後間もなく復興致されました本学会も、その後会員諸君の携まざる御努力によりまして驚異的の発展を遂げ、本年の如き演説75、示説105という多数の業績発表に接し、2日間の会期を以てしても盛り切れぬ程の盛況でありました。しかもその間腹藏なき活潑なる討議が交され、多大の収穫があったことは申すまでもありません。殊に第2日目午前に行われました Nitrogen-mustard N-oxide を以てする癌治療に関する検討は、臨床方面の諸先輩の直接御参加を得て熱意溢る御発表に接しましたことは会員諸君と共に欣懐至極の事でありました。またその成績において少くともこの方面における外国の研究に一歩先んじたるかの感を与えられましたことは、特に心強く思われました。これ全くその基礎研究に好都合な吉田内臓がわが国において自由に駆使し得るという好条件に恵まれているからに外なりません。しかし油断は禁物であります。既にわが国は癌研究史上において多くの苦杯を嘗めております。

御承知のように、第1次世界大戦の末期、わが国の山極、市川両先生はテール兎耳癌なる劃時代的な大発見をされ、癌研究史上不朽の名を遺されたのであります。しかもこのテール癌の総仕上げともいふべき発癌物質の追究は、遂に英国の Kennaway 等にその功績を譲らねばなりません。庇を借して、主家を取られたという所でありましょうか。尤もこれは後にわが国で佐々木、吉田、木下氏等によって、純正化学物質による内臓癌形成実験の成功があり、いささか不名誉を回復致したかの感があります。

私は今回の癌学会の景況をつらつら考えまして、正に昔日のこのテール兎耳癌の轍を履まないよう戒心致したく存するものであります。癌化学療法検討の好手段として吉田教授が学界に提出されました吉田内臓、それは最早わが国の独占ではなく、外国でもこれを用いての研究が行われております。学間に国境な

く、ましてや世界人類福祉のためならば、どの国のどの学者によって研究が完成されようと宜しいのであります。しかしわが日本癌学会としては、わが日本癌学会員の何人かによって、この輝やかなゴールのテープが切られることを切望するものであります。

来年は東京において、吉田教授を会長として第12回日本癌学会総会が開催されることとなっています。それでは諸君！ 来年は本年より、より以上に努力し、より以上に輝やかな業績を持ちよりまして、愉快に壇上に相見えようではありませんか。

なお一言特に付け加えておきたいと思ひますのは、本年の本学会は例年にもいや増して、臨床方面との緊密な連係の下に行われたという事柄であります。演題、示説の中に多数の診断、治療に関する研究が発表されておるのは勿論であります。外科学会との協同で久留教授を特別講演者として迎えることが出来たのは喜ばしいことであります。また森会長の努力によりまして、塩田先生以下を煩し、本会と雁行して、ラデオに、座談会に、新聞に、雑誌に癌について大衆の啓蒙運動を展開し、多大の成果を挙げ得ましたことも特記して置きたいと思ひます。

では会員諸君、御機嫌よう。

〔正誤〕 P. 78 演題 8. 英文氏名 (ローマ字) に次の二名が抜けましたので追加致します。

YOSHIFUSA TOKITA, NARAZI TERASHITA

P. 228, 229 演題 82. 文中 QO_3 は QO_2 の誤りにつき訂正します。



